

## NOVEL ORALLY ACTIVE IRON (III) CHELATORS

Publication number: WO9854138 (A1)

Publication date: 1998-12-03

Inventor(s): HIDER ROBERT CHARLES [GB]; TILBROOK GARY STUART [GB]; LIU ZUDONG [GB]

Applicant(s): BTG INT LTD [GB]; HIDER ROBERT CHARLES [GB]; TILBROOK GARY STUART [GB]; LIU ZUDONG [GB]

Classification:

- international: A61K31/4412; A61P3/00; A61P7/00; A61P7/06; A61P43/00; C07D213/69; C07D213/81; C07D309/40; C07D417/06; C07D493/04; A61K31/4412; A61P3/00; A61P7/00; A61P43/00; C07D213/00; C07D309/00; C07D417/00; C07D493/00; (IPC1-7): C07D213/69; A61K31/44; C07D213/81; C07D309/40; C07D417/06; C07D493/04

- European: C07D213/69; C07D213/81; C07D309/40; C07D417/06; C07D493/04

Application number: WO1998GB01517 19980526

Priority number(s): GB19970011093 19970529

Also published as:

ZA9804635 (A)  
US6335353 (B1)  
JP2002500663 (T)  
ES2187025 (T3)  
EP0984934 (A1)

more &gt;&gt;

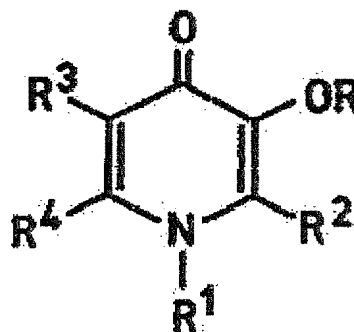
Cited documents:

EP0768302 (A2)  
BE651427 (A)  
GB2242191 (A)  
FR1516463 (A)  
XP002078993 (A)

more &gt;&gt;

## Abstract of WO 9854138 (A1)

A novel 3-hydroxypyridin-4-one compound of formula (I) is provided, wherein R is hydrogen or a group that is removed by metabolism in vivo to provide the free hydroxy compound, R<1> is an aliphatic hydrocarbon group or an aliphatic hydrocarbon group substituted by a hydroxy group or a carboxylic acid ester, sulfo acid ester or a C1-6alkoxy, C6-aryloxy or C7-10aralkoxy ether thereof, R<3> is selected from hydrogen and C1-6alkyl; and R<4> is selected from hydrogen and C1-6alkyl, C1-6alkyl and a group as described for R<2>; characterised in that R<2> is selected from groups (i) -CONH-R<5>, (ii) -CH<sub>2</sub>NHCO-R<5>, (iii) -SO<sub>2</sub>NH-R<5>, (iv) -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>-R<5>, (v) -CR<6>R<6>OR<7>, (viii) -CONHCOR<5>, wherein R<5> is selected from hydrogen and optionally hydroxy, alkoxy, or aralkoxy substituted C1-13alkyl, aryl and C7-13aralkyl, R<6> is independently selected from hydrogen, C1-13alkyl, aryl and C7-13aralkyl, and R<7> is selected from hydrogen, C1-13alkyl, aryl and C7-13aralkyl or a pharmaceutically acceptable salt of any such compound with the proviso that when R<7> is hydrogen, R<6> is not selected from aryl and with the proviso that the compound is not 1-ethyl-2-(1'-hydroxyethyl)-3-hydroxypyridin-4-one.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-500663

(P2002-500663A)

(43) 公表日 平成14年1月8日 (2002.1.8)

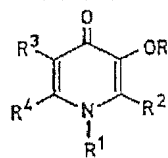
(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 D 213/69		C 0 7 D 213/69	
A 6 1 K 31/4412		A 6 1 K 31/4412	
A 6 1 P 3/00		A 6 1 P 3/00	
7/00		7/00	
7/06		7/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 79 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-500362	(71) 出願人	ビーティージー・インターナショナル・リミテッド
(86) (22) 出願日	平成10年5月26日 (1998.5.26)		イギリス国ロンドン イーシー4エム・7
(85) 翻訳文提出日	平成11年11月29日 (1999.11.29)		エスピー, フリート・プレイス 10
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 8 / 0 1 5 1 7	(72) 発明者	ハイダー, ロバート・チャールズ
(87) 国際公開番号	W O 9 8 / 5 4 1 3 8		イギリス国エセックス シーオー16・8ジ
(87) 国際公開日	平成10年12月3日 (1998.12.3)		エイエル, クラクトン, セント・オシス,
(31) 優先権主張番号	9 7 1 1 0 9 3 . 6		ポイント・クレア・ロード 257
(32) 優先日	平成9年5月29日 (1997.5.29)	(74) 代理人	弁理士 社本 一夫 (外5名)
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 新規な経口用で活性な鉄 (I I I) キレート化剤

(57) 【要約】

以下の式 (I)



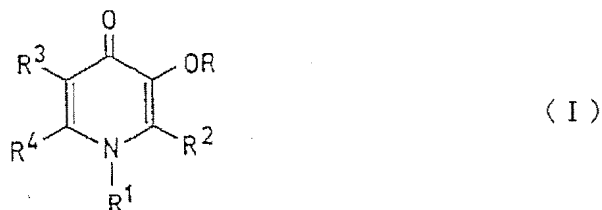
(I)

に於いて、R<sup>1</sup>は、水素若しくはin vivoでの代謝により除去され遊離の水酸化化合物を与える基であり、R<sup>2</sup>は、脂肪族炭化水素基若しくはヒドロキシ基で置換された脂肪族炭化水素基、又はカルボキシル酸エステル、スルホン酸エステル若しくは、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>アリールオキシ或いはそれらのC<sub>7-10</sub>アルアルコキシエーテルであり、R<sup>3</sup>は、水素若しくはC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；そしてR<sup>4</sup>は、水素、及びC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキル及びR<sup>2</sup>について記載される基から選択され；R<sup>5</sup>は、R<sup>6</sup>が水素及び所望によりヒドロキシ、アルコキシ、若しくはアルアルコキシで置換されたC<sub>1-13</sub>アルキル、アリール並びにC<sub>7-13</sub>アルアルキルから選択さ

れ、R<sup>6</sup>が水素、C<sub>1-13</sub>アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub>アルアルキルから独立に選択され、そしてR<sup>7</sup>が水素、C<sub>1-13</sub>アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub>アルアルキルから選択される (i) -CONH-R<sup>5</sup>、(ii) -CH<sub>2</sub>NHCO-R<sup>5</sup>、(iii) -SO<sub>2</sub>NH-R<sup>5</sup>、(iv) -CH<sub>2</sub>NHSO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、(v) -CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>、(vi) -CONHCOR<sup>5</sup>の基から選択される事により特徴づけられる、新規な3-ヒドロキシピリジン-4-オン化合物、又はそのようないずれもの化合物の医薬的に受容可能な塩を、R<sup>7</sup>が水素である場合、R<sup>6</sup>がアリールから選択されない事を条件とし、そして化合物が1-エチル-2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシピリジン-4-オンではないことを条件として、提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 以下の式 I



[ここに於いて、Rは、水素若しくは *in vivo* での代謝で除去され遊離のヒドロキシ化合物を与える基であり、

R<sup>1</sup> は、脂肪族炭化水素基若しくはヒドロキシ基で置換された脂肪族炭化水素基、又はカルボキシル酸エステル、スルホン酸エステル又は C<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6</sub>-アリーールオキシ或いはそれらの C<sub>7-10</sub> アルアルコキシエーテルであり、R<sup>3</sup> は、水素若しくは C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；

そして R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル及び R<sup>2</sup> について記載された基から選択され；

R<sup>2</sup> は、以下の基から選択される事により特徴づけられる

- |  |  |
|--|--|
| (i) -CONH-R <sup>5</sup>                             | (i i) -CH <sub>2</sub> NHCO-R <sup>5</sup>               |
| (i i i) -SO <sub>2</sub> NH-R <sup>5</sup>           | (i v) -CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -R <sup>5</sup> |
| (v) -C(R <sup>6</sup> ) <sub>2</sub> OR <sup>7</sup> | (v i) -CONHCOR <sup>5</sup>                              |

(ここにおいて、R<sup>5</sup> は、水素及び所望によりヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、若しくはアルアルコキシで置換された C<sub>1-13</sub> アルキル、アリーール並びに C<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択され、

R<sup>6</sup> は、水素、C<sub>1-13</sub> アルキル、アリーール及び C<sub>7-13</sub> アルアルキルから独立に選択され、そして

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1-13</sub> アルキル、アリーール及び C<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択される) ]

の、R<sup>7</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> がアリーールから選択されず、そして化合物が 1-エチル-2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロシピリジン-4-オン

ではないことを条件とする、新規な3-ヒドロキシピリジン-4-オン化合物、又はそのような化合物のいずれかの医薬的に受容可能な塩。

2. Rが、3-カルボキシル酸エステル若しくは3-エーテルプロドラッグを形成するような基であることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

3. Rが、 $R^8$ が $C_{1-6}$ アルキル若しくは $C_{1-10}$ アルアルキルである $-O-R^8$ 基又は $-O-C(O)-R^8$ 基であることを特徴とする、請求項2記載の化合物。

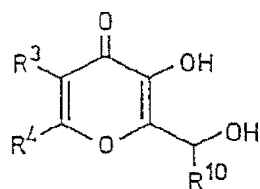
4.  $R^5$ 及び $R^7$ が、 $C_{1-6}$ アルキル若しくはアリールから独立に選択されることを特徴とする、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

5.  $R^6$ が、水素若しくは $C_{1-6}$ アルキルから独立に選択されることを特徴とする、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

6.  $R^1$ が、ヒドロキシ基又はエステル化されたヒドロキシ基（そのエステルアシル基は、 $R^9$ が $C_{1-6}$ アルキル若しくは $C_{1-10}$ アリールである式 $-C(O)-R^9$ である）で、置換された脂肪族炭素基であることを特徴とする、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

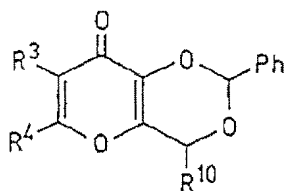
7.  $R^2$ が、 $-C(R^6)(R^7)OR^7$ 基である（ここにおいて $R^6$ は水素、 $C_{1-13}$ アルキル若しくは $C^6$ アリールからその都度独立に選択され、そして $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキル若しくは $-CONH-R^5$ 基である）ことを特徴とする、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

8. 以下の式(I I)



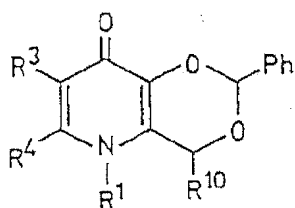
(I I)

の2-(1'-ヒドロキシアルキル)-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オンとベンツアルデヒドジメチルアセタールの反応により以下の式(I I b)



(I I b)

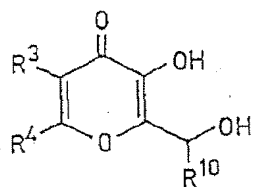
の対応する 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H [3, 2-d]-  
-m-ジオキシンを提供し、該化合物を化合物  $R^1NH_2$  と反応させ、以下の式 (I I c)



(I I c)

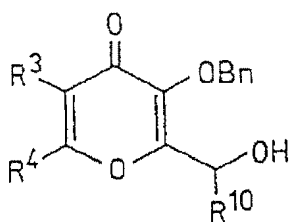
の対応するピリジノジオキシンを与え、該化合物を水素で還元し、対応する 2-  
ヒドロキシアシル-ピラン-4 (1H)-オンを得ることを含むことを特徴と  
する、式 (I) の化合物の調製方法。

9. 以下の式 (I V)



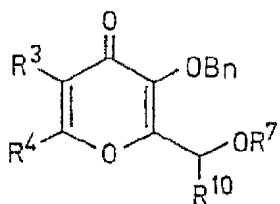
(I V)

の 2- (1-ヒドロキシアシル) -3-ヒドロキシーピラン-4 (1H)-オ  
ンの 3-ヒドロキシ基の保護を、以下の式 (I V a)



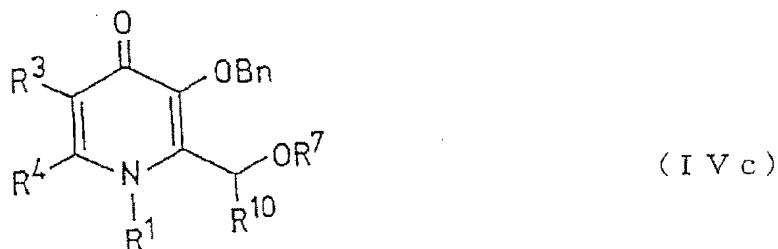
(I V a)

の化合物を得て、2- (1-ヒドロキシ) 基をアルキル化し、以下の式 (I V b)



(I V b)

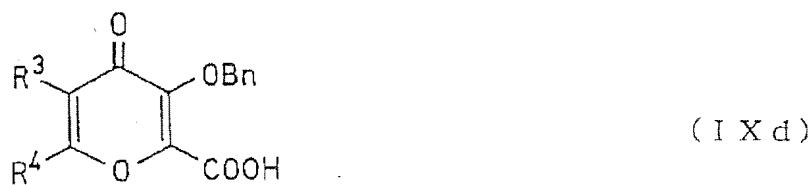
の化合物を得て、そして産物 (I V b) を化合物  $R^1 NH_2$  と反応させ、以下の式 (I V c)



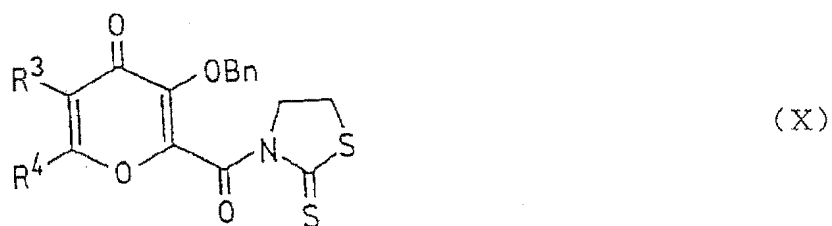
の対応する 2-ヒドロキシアルキル-ピリジン-4 (1H)-オンを得ることを含むことを特徴とする、式 (I) の化合物の調製方法。

10. 式 (I V c) の化合物を、還元して対応する非保護の化合物を提供することを特徴とする、請求項9記載の方法。

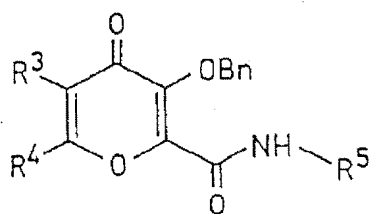
11. 以下の式 (I X d)



の 2-カルボキシ化合物をメルカプトチアゾリンと反応させ、以下の式 (X)

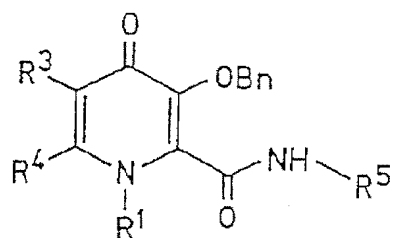


の対応する 2-カルボニル-チアゾリジン-2-チオンを提供し、該化合物を  $R^1 NH_2$  化合物と反応させ、以下の式 (X I)



(X I)

の対応する 2-アミド化合物を得て、そして該化合物を  $R^1NH_2$  化合物と反応させ、以下の式 (X I I)

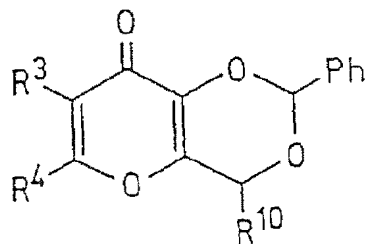


(X I I)

の対応する 2-アミド-ピリジン-4 (1H) 化合物を得ることを特徴とする、式 (I) の化合物の調製方法。

12. 式 (X I I) の化合物を還元し、対応する 2-ヒドロキシアルキル-ピリジン-4 (1H) -オンを提供することを含むことを特徴とする、請求項 11 記載の方法。

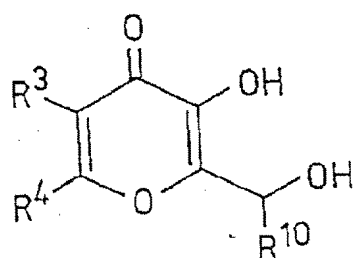
13. 以下の式 (I I b)



(I I b)

の 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H [3, 2-d] -m-ジオキシン。

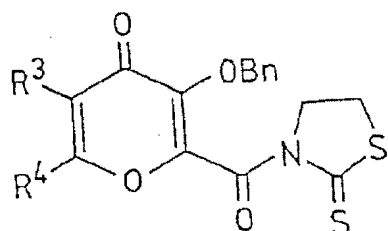
14. 以下の式 (I V)



(IV)

の2-(1-アルコキシオキシアルキル)-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オン化合物。

15. 以下の式(X)



(X)

の2-カルボニル-チアゾリジン-2-チオン。

16. 請求項1ないし7のいずれか1項に記載の、治療に使用する為の化合物。

17. 請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物の、鉄に関連する疾患の処置の為の製剤の製造に於ける使用。

18. 請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物を、医薬的に受容可能な担体と共に含む医薬組成物。

19. 該組成物が経口投与の為に適した形態であることを特徴とする、請求項18記載の組成物。

20. 該組成物が錠剤、トローチ剤又はカプセルの形態であることを特徴とする、請求項19記載の組成物。



## 【発明の詳細な説明】

新規な経口用で活性な鉄（I I I）キレート化剤

本発明は、経口用で活性な鉄キレート化剤としての活性を有する新規な化合物、それを含む医薬組成物、そして鉄の分布に関わる疾患、特に過剰の鉄及び鉄依存の寄生体の存在に関わる疾患の治療に対するその使用に関する。

ヒドロキシピリドン類の物質は、それが生理的条件下において鉄をキレート化する能力の為に周知であり、そしてそれらの物質がサラセミア、及び鉄と結合した場合には貧血のような鉄に関係する疾患の治療に、有用であることが報告されている。例えばUS 4840958、US 5480894及びHider等（1996）Acta Haematologica 95：6-12を参照されたい。これらの物質の低い分子量と鉄（I I I）に対する高い親和性によって、これらの化合物は、いまや経口用での活性を提供する期待と共に、鉄過剰の患者から鉄を除去する可能性を提供する。このような使用に関連する化合物はUS 4585780に開示されており、そこで経口用での活性に必要な特性について更に論じられている。

Hider等により引用された二つの化合物、CP20及びCP94（本明細書の表1および2を参照）は、ヒトに対して有効である事が証明されている、しかし両者とも第二相代謝で急速に不活性化され、そして胎盤及び脳血液関門を通過するという不利益を有している。これらの化合物の多岐にわたる生物学的形質転換は、サラセミア患者の過剰体内鉄の移動に対するその限定的活性を示した。

経口用で活性なキレート化剤としての必要条件はHider等の表4に、（i）消化器官からの良好な吸収、（i i）効率的な肝臓での抽出、（i i i）胸腺、筋肉、心臓、及び骨髄のような周辺細胞への良好でない侵入そして、（i v）脳血液関門及び母体/胎盤関門への良好でない浸透、のように記載されている。この参考文献は、これらの条件に対し所望の、本明細書で分配係数値（distribution coefficient value）（ $D_{pH7.4}$ ）と

している分割係数（partition coefficient）（ $K_{part}$ ）として、一つの化合物が四つの基準の全てを満足することは表面上成立しない事

を示しながら、それぞれ (i) > 0.2, (ii) > 1.0, (iii) < 0.001, (iv) < 0.001 を示している。Hider 等は、プロドラッグ戦略が前進の一つの可能な経路であると示唆しているが、しかし全ての基準に合った何等の特定の化合物も知られてはいない。

ヒドロキシアルキル置換 3-ヒドロキシピリジン-4-オンのピバル酸エステルは、プロドラッグとして研究されてきており、そして胆汁及び尿中での鉄の有効な排出を導くことが知られているが、しかし Hider 等が報告したように、いまやこれらはカルニチンサイクルを潜在的に阻害すると考えられ、そしてそれゆえにヒトへの使用の為の定期的な及び／又は大量な投与には適していない。

ラットで産生された 1,2-ジエチル-3-ヒドロキシピリジン-4-オン (CP94) の 2-(1'-ヒドロキシエチル) 代謝物が、活性な鉄キレート化剤である事は既知である (Singh 等 (1992) Drug Metabolism and Disposition Vol 20, No2, page 256-261)。EP 0494754 A は 1-ヒドロキシエチルを、マラリアの治療における鉄キレート化剤として使用する、ピリジン-4-オンの 1,2,5 若しくは 6 位のどこに対しても、多くの可能な置換基の一つとして提起している；しかしながら、これらの化合物は、製造の具体例も示されず或いは活性試験も行われていない。EP 0768302 A (Novartis) は、2 位が、所望によりフェニル若しくはヘテロイル環で置換されそして遊離した若しくはエステル化されたヒドロキシ基を持つ、メチル基で置換された 3-ヒドロキシピリジン-4-オンに関連する系列について記載している。フェニル若しくはヘテロイル基がこれらの化合物の必須な要素として教えている。

本発明者はここに、上記に記述した基準に対し評価した場合、先行技術との比較に於いて改良された特性を持つ、3-ヒドロキシピリジン-4-オン鉄キレート化剤のグループを提供する。本発明の好ましい化合物は、更なる基準 (v) これらが、少なくとも 20、好ましくは 23 以上の鉄 III に対する pM、即ち

鉄 III としての鉄に対する親和性を有する事に於いて、これに合致することにより、全て特徴づけられる。好ましい化合物は、ラットに経口的に与えた場合 5

2%以上の鉄の移動効率を持つ。本明細書で使用される pM の定義は、鉄の全量が  $10^{-6}$  M に等しく、そしてリガンドの濃度が  $10^{-5}$  M であり、そして pH が 7.4 である時の溶液中の第二鉄イオンの濃度である。

本発明の化合物は、鉄濃度の変更を必要とする組織、特に肝臓、をキレート化活性の選択的な標的とする特性を持つ、低濃度の活性薬剤を含む効果的な医薬製剤の有力な候補を提供する。本発明の好ましい化合物の特性は、これらが接合により有意には代謝されず、そして好ましい形態である、プロドラッグとして提供されることである。

このように本発明の第一の側面は、以下の式 I :



[ここにおいて、R は、水素若しくは *in vivo* での代謝により除去され遊離の水酸化合物を与える基である。

R<sup>1</sup> は、脂肪族炭化水素基若しくはヒドロキシ基で置換された脂肪族炭化水素基、又はカルボキシル酸エステル、スルホン酸エステル若しくは C<sub>1-6</sub> アルコキシ、又は C<sub>7-10</sub> アリールオキシ或いはそれらのアルアルキルオキシエーテル、であり、

R<sup>3</sup> は、水素若しくは C<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；

そして R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル及び R<sup>2</sup> について記載される基から選択され；

R<sup>2</sup> は、次の基から選択される事により特徴づけられる

- |  |   |
|--|---|
| (i) -CONH-R <sup>5</sup>                             | (ii) -CH <sub>2</sub> NHCO-R <sup>5</sup>               |
| (iii) -SO <sub>2</sub> NH-R <sup>5</sup>             | (iv) -CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> -R <sup>5</sup> |
| (v) -CR <sup>6</sup> CR <sup>6</sup> OR <sup>7</sup> | (vi) -CONHCO-R <sup>5</sup>                             |

(ここにおいて、R<sup>5</sup> は水素及び所望によりヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ若しくはアルアルコキシで置換された C<sub>1-13</sub> アルキル、アリール並びに

C<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択され、

R<sup>6</sup> は水素、C<sub>1-13</sub> アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub> アルアルキルからその都度独立に選択され、そして

R<sup>7</sup> は水素、C<sub>1-13</sub> アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択される) ]

の新規な3-ヒドロキシピリジン-4-オン化合物、又はそのようないずれもの化合物の医薬的に受容可能な塩を、R<sup>7</sup> が水素である場合、R<sup>6</sup> がアリールから選択されない事を条件とし、そして化合物が1-エチル-2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシピリド-4-オンではないことを条件として、提供する。

好ましくはR、R<sup>1</sup> 若しくはR<sup>7</sup> の少なくとも一個は、3-エステル又はエーテルプロドラッグを形成するようなものである。当業者は3-エステル又はエーテルプロドラッグの用語が、3-ヒドロキシ基がカルボキシル酸若しくはスルホン酸でエステル化された、又は*in vivo*で除去され遊離のヒドロキシ化合物を与えるC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはC<sub>1-10</sub> アルアルキル基とエーテルを形成した、化合物を意味する事を理解するであろう。典型的にはそのようなカルボキシル酸エステル若しくはエーテルは、C<sub>1-7</sub> 型、即ち3-置換基が、R<sup>8</sup> がC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはC<sub>1-10</sub> アルアルキルである-O-R<sup>8</sup> 又は-O-C(O)-R<sup>8</sup>、である。

更に好ましくはR<sup>5</sup> 又はR<sup>7</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルコキシで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、アリール若しくはアルアルキル、例えばベンジル、から独立に選択される。更に好ましくは、R<sup>6</sup> は水素若しくはC<sub>1-6</sub> アルキルから独立に選択される。

5及び6位は好ましくは置換されず、即ちR<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> は好ましくは水素であるが、しかし先行技術により鉄キレート化剤に適していると開示されている通常のピリジン-4-オン置換基で置換されていても良い。

R<sup>1</sup> がヒドロキシで置換された脂肪族炭素基でありそしてそのヒドロキシがエステル化されている場合、エステルのアシル基は、好ましくはR<sup>9</sup> がC<sub>1-6</sub> アルキ

ル若しくは $C_{1-10}$  アリールである式 $-CO-R^9$ であり、更に好ましくは $-CO$  フェニル又は $-CO$ ヘテロ、例えば一又は二個の窒素及び三ないし五個の炭素からなる複素環、である。

$R^1$  及び $R^5$  は都合よくは独立に選択された $C_{1-6}$  アルキルであり、好ましくはメチル若しくはエチルであるが、しかし好ましくはヒドロキシ、アルコキシ若しくはエステル化されたヒドロキシ末端を持つ $C_{1-6}$  アルキル基であっても良い。

$R^1$  がヒドロキシ末端アルキルの場合、アルキル基が3ないし6炭素の長さ、更に好ましくは3炭素の長さであること、例えば $R^1$  が $-(CH_2)_3-OH$ の場合、に有利である。これはそのような化合物が、*in vivo*で対応する $-(CH_2)_2-CO_2H$ 誘導体に代謝され、結果として代謝後に例えば肝臓で、低い $D_{pH7.4}$  という利益を伴うことが既知である事による。

最も好ましい化合物は $R^2$  が(i)基若しくは(v)基である型である。

更に好ましい $R^2$  は、 $-CR^6R^6OR^7$  基であり、ここで $R^6$  は水素、 $C_{1-13}$  アルキル、若しくは $C_6$ アリールからその都度独立に選択され、そして $R^7$  は $C_{1-6}$  アルキル、更に好ましくはメチル若しくはエチルである。 $R^2$  の別の好ましい基は、 $-CONH-R^5$  である。

更にもっと好ましい本発明の化合物は、 $pH7.4$  のオクタノール/MOPS系で測定された1以上の $D_{pH7.4}$  を持ち、更に好ましくは1以下の、更に好ましくは0.1以下の、更にもっと好ましくは上記基準に記述した0.001以下の $D_{pH7.4}$  を持つ代謝物に*in vivo*で代謝される。

本発明の第二の側面は、本発明の新規な化合物の製造方法を提供し、第三にはその方法で使用する新規な中間体を提供し、第四に化合物の治療における使用を提供し、第五に製剤の製造におけるこれらの使用を提供しそして第六にこれらを含む医薬組成物を提供する。

本発明の方法は、スキーム1、2、3及び4の何れか一つ又はそれ以上に記述したように幅広い。好ましい方法は、本発明の所定の化合物に関するこれらスキームの、全ての関連する工程を含む。当業者は、記述した塩から通常の技術により遊離の化合物を容易に製造するであろう。

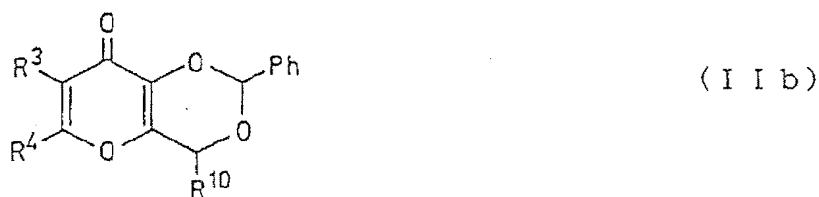
本発明の新規な中間体は、スキーム1の式 (I I b)、(I I c) 及び (I I I)、スキーム2の (I V a)、(I V b) 及び (I V c)、スキーム3の (V I I)、(V I I I) 及び (V I I I) そしてスキーム4の (X)、(X I)、(X I I) である。

従って本発明の第一の方法は、式 (I I a)

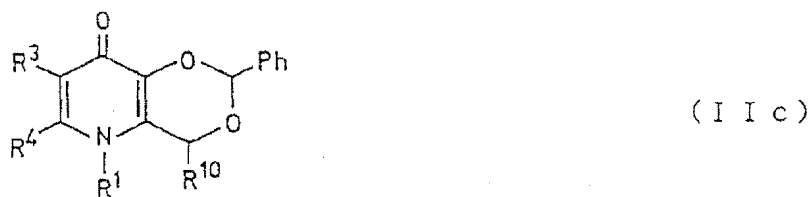


[ここにおいて、 $R^{10}$  は  $R^6$  に対して規定した基である]

の2-(1'-ヒドロキシアシル)-3-ヒドロキシピラン-4(1H)-オンをベンツアルデヒドジメチルアセタールと反応し、式 (I I b)

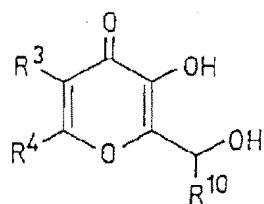


の対応する8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H [3, 2-d]-m-ジオキシンを得て、この化合物を化合物  $R^1 NH_2$  と反応し、式 (I I c)



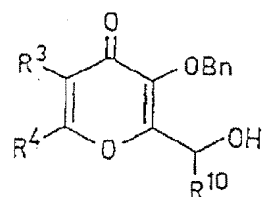
の対応するピリジノジオキシンを得て、そしてこれを水素で還元し対応する2-ヒドロキシアシル-ピリジン-4(1H)-オンを得ることを含む。

本発明の第二の方法は、式 (I V)



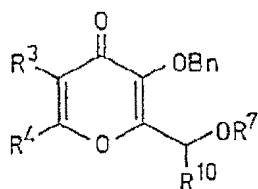
(IV)

の2-(1'-ヒドロキシアシル)-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オンの3-ヒドロキシ基を、例えばハロゲン化ベンジル、好ましくは臭化ベンジルを用いて保護し、化合物(IVa)



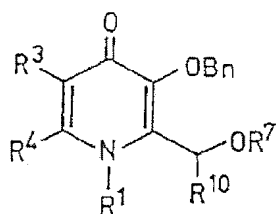
(IVa)

を得て、2-(1'-ヒドロキシ)基をヨー化アルキルのようなハロゲン化アルキルでアルキル化し、この生産物(IVb)



(IVb)

をR<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>と反応し対応する2-ヒドロキシアシル-ピリジン-4(1H)-オン(IVc)

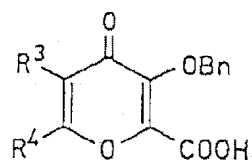


(IVc)

を得て、そしてこれを還元して対応する非保護化合物を得ることを含む。

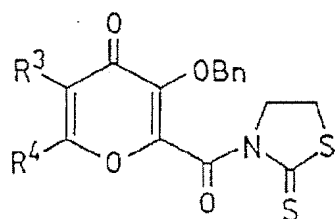
本発明の第三の方法は、所望により対応するホルミル化合物(IXc)を、例

えばスルファミン酸及び亜塩素酸ナトリウムで酸化することにより得られる、式(IXd)



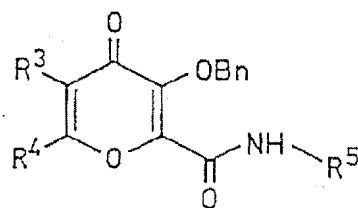
(IXd)

の2-カルボキシル-3-ベンゾイルオキシ-ピラン-4(1H)-オンを、例えばジシクロカルボジイミン及びジメチルアミノピリジンの存在下で、メルカプトチアゾリンと反応し、対応する式(X)



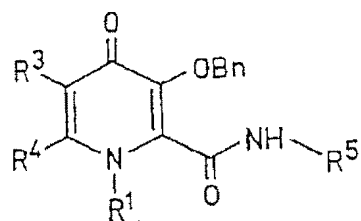
(X)

の2-カルボニル-チアゾリジン-2-チオンを得て、これを化合物 $R^5NH_2$ と反応し対応する式(XI)



(XI)

の2-アミド化合物を得て、これを化合物 $R^1NH_2$ と反応し対応する式(XII)



(XII)

の2-アミド-ピリジン-4(1H)-オン化合物を得て、そして所望によりこれを還元して対応する2-ヒドロキシアルキル-ピリジン-4(1H)-オンを得る。

新規な中間体は、式Iの化合物に対応する8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2



ーフェニルー4H [3, 2-d] -m-ジオキシン、2-(1-アルコキシオキシアルキル)-3-ヒドロキシピラン-4(1H)-オン及び対応する2-カルボニルチアゾリジン-2-チオンである。

式(I)の範囲内で、さらに提供されるのは、本発明の第一側面である好ましいプロドラッグ化合物の代謝物ではあるが1以下の $D_{pH7.4}$ を有する新規な化合物である；これらも又第一側面の化合物が例えば肝臓で一旦代謝されると、活性な鉄IIIキレート化剤となり、1以上の $D_{pH7.4}$ を提供するに必要ないずれのエーテル又はエステル保護基をも除去する。例えば以下に記述する化合物CP362において、メチル基(上に記述した式IのR)は、*in vivo*で除去され $D_{pH7.4}$ を低下させ、Rが水素、R<sup>2</sup>がCH(OH)CH<sub>3</sub>、R<sup>1</sup>がエチルそしてR<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が水素である式Iの化合物を与える。この化合物1-エチル-2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシピリド-4-オンは既知である。

当業者は、これらの化合物の幾つかは既に既知である事を容易に認識するであろう、しかし化合物が新規である限り、第一側面の新規な化合物の活性な代謝物としてのこれらの関係により、これらも又進歩性を有するとされる。特別に提供するものは、‘治療に使用する為の’例えば‘鉄に関係する疾患の治療に使用する為の’そのような代謝物の提供である。これら化合物は、経口使用の活性は理想の $D_{pH7.4}$ ではないが、まだ非経口又は他の投与の経路での使用の可能性はある。

本発明の化合物の塩は、化合物の適切な条件下で適当な塩基又は酸との反応により容易に形成できる。両性イオン型は、適当な場合、選択されたpHの水溶液を冷凍乾燥することにより適宜に得ることができる。水溶液のpHを7.0若しくは9.0以上に調整した所望の塩基との水溶液の冷凍乾燥は、その塩基の塩を得る都合の良い経路である。酸との塩は、式(I)の化合物の水/有機溶液から

の再結晶化により適宜に得ることができる、例えば塩酸塩は、希塩酸/エタノール溶液からの再結晶により得られる。

プロドラッグは、式(I)のいずれの遊離のヒドロキシ基化合物若しくはその誘導体の、適当な試薬、特に有機酸若しくは、例えば米国特許第4,908,3

71号に記載のその誘導体、及び／又はアルコール又はフェノールとの、例えば一般的なエステル化法を用いた、反応により形成できる。

式(I)の化合物は、獣医学の為の薬剤としての使用、例えば哺乳類に、そして特にヒトに使用する為に、生理学的に受容可能な希釈剤若しくは担体と種々の方法で処方しても良い。例えば、これらは液体希釈剤若しくは担体を含む組成物、例えばしばしば非経口投与の為に注射可能な形態をとり、そしてその為に滅菌され発熱物質を含まない、水性又は油性の溶液、懸濁液若しくは乳液として適用しても良い。経口投与が本発明の好ましい化合物には好ましい。この目的の組成物は、液体希釈剤若しくは担体を含んでいても良いが、固体、例えば澱粉、ラクトース、デキストリン若しくはステアリン酸マグネシウムのような慣用された固体担体物質、を使用するのが更に一般的である。このような固体組成物は、例えば錠剤、カプセル（スパンシルを含む）等のように、適宜に成型されたものであっても良い。

獣類及びヒトの両者について、注射或いは経口以外の投与の形態、例えば座薬又はペッサリーの使用、も又考慮に入れることが出来る。医薬組成物の他の形態は、口内(buccal)若しくは鼻腔投与、例えばトローチ剤、点鼻薬若しくはエアゾールスプレー剤である。従って本発明は、本明細書で先に規定した式(I)の3-ヒドロキシピリジンを4-オン薬剤又はプロドラッグを、生理学的に受容可能な希釈剤又は担体と共に含む、医薬組成物を更に含む。

組成物は、投与単位形態、例えばそれぞれ1投与単位を含む分離された部分、又は投与単位の倍数若しくは約数で処方しても良い。与えられた活性化合物の投与量は、組成物に使用される特定の化合物及び投与の方法そして処置する病気の種類、例えばサラセミアのような鉄過剰に対するものか或いは例えばマラリアのような鉄依存性の寄生体の処置に使用するものかを含む、種々の要因によって左右される。

ヒトの治療に使用する典型的な投与量は通常ほぼ一日当たり約0.1から50g、好ましくは一日当たり0.5から20g、特に一日当たり約1若しくは2gから10若しくは15g、例えば約5gであり、獣類の投与は同様なg/kg体重比で

ある。然しながら、ある状況下では一日当たり投与量を、これらの量以下若しくは以上与える事が適当でありえることは評価されるであろう。所望の場合、通常全投与量が上に記述した量に相当する場合、本発明による一つ以上の化合物を医薬組成物中で投与しても良く、或いは、実際には、他の活性化合物を組成物に含んでいても良い。

本発明は、単に例示として次の非限定的な実施例、表、スキーム及び図を参照することにより記述する。本発明の更なる例は、これらに精通した当業者には想起されるであろう。

#### 表

表1： $R^2$  が (v) 型である本発明の化合物の経口投与用の活性薬剤及びその代謝物（後者は非経口若しくは他の非経口経路の投与に適している）の両者の化合物コード、構造、 $D_{pH7.4}$ （ $K_{part}$ としても知られる）、 $pK_a$ 、 $\log \beta_3$ 、 $pM$ 及び *in vivo*での鉄移動データを示す。

表2：表1で有意な  $pK_a$  2なもの概要そして比較データを追加したものである。

表3： $R^2$  が (i) 型である本発明の化合物の化合物コード、構造、 $D_{pH7.4}$ （ $K_{part}$ としても知られる）、 $pK_a$ 、 $\log \beta_3$ 、 $pM$ 及び *in vivo*での鉄移動データを示す。

#### スキーム

スキーム1は、式 (I I a) の化合物から式 (I I I) の化合物への新規な中間体の合成の反応スキームを示し

スキーム2は、化合物 (I V) から経口用で活性な化合物 (V) への新規な中間体の合成の反応スキームを示しそして

スキーム3は、 $R^1$  エステル型の経口用で活性な化合物の形成の反応スキームを示す。

スキーム4は、化合物 (I X) からアミド製品 (X I I) 及び (X I I I) への新規な中間体の合成の反応スキームを示す。

#### 図

図1は、リガンドと鉄(III)の比対pHの種類別プロットを示す。

図2は、本発明の、代謝物を含まないヒドロキシル化合物を使用した *in vivo* の鉄の移動を示す。

図3は、本発明の経口的で活性なエーテル化合物を使用した *in vivo* の鉄の移動を示す。

## 合成

### 既知の中間体

2, 5-ジヒドロ-2, 5-ジメトキシ-2-フランメタノール

Achamatowicz等(1971) *Tetrahedron*; 27: 1973-1996の方法により調製した。78°C/0.5mmHg (文献値@71°C/1.0mmHg) に於ける蒸留により、標記の化合物(177g, 73.8%)を無色の液体として得た。

溶剤の蒸発そして74°C/0.4mmHgでの蒸留により、表題の化合物を無色の液体として得た(115.5g, 72.2%)。

6-メトキシ-2H-ピラン-3(6H)-オン

Achamatowicz等(1971)の方法により調製した。47~48°C/0.5mmHg (文献値76~81°C/13mmHg)での蒸留により澄んだ刺激臭の油状物質を得た。

### 新規な中間体

4-ブロモ-6-メトキシ-2H-ピラン-3(6H)-オン

40mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の6-メトキシ-2H-ピラン-3(6H)-オン12.8(0.1mole)の溶液に、0°Cで、10mlのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中の16.0g(0.1mole)の臭素の溶液を加えた。ついで14mlのトリエチルアミンを0°Cで滴下により加え、そして反応物を室温まで温ませそして2時間攪拌した。反応物を次いで200mlのトルエンで希釈した。濾過後、次いで有機溶液を5%NaHCO<sub>3</sub>でそして食塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過しそして濃縮して粗製品を淡褐色の固体として得た。酢酸エチルからの再結晶化により標題化合物(17g, 82%)を白色の結晶状固体として得た。融点74~

75°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.5 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.4 (q, 2H, 2, 2'-H, ABセンター,  $J_{2,2'} = 14.5\text{Hz}$ ,  $\delta_{2,2'} = 18.5\text{Hz}$ ), 5.05 (d, 1H, 6-H), 7.25 (d, 1H, 5-H),  
分析値。  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{Br}$  に対する計算値: C, 34.81; H, 3.41%。 測定値: C, 35.03; H, 3.45%。

酢酸エチルからの再結晶化により標題化合物 (17 g, 82%) を白色の結晶状固体として得た。 融点 74~75°C。

分析値。  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{Br}$  に対する計算値: C, 34.81; H, 3.41%。 測定値: C, 35.03; H, 3.45%。

既知の中間体

3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H) -オン (ピロメコン酸)

固体を活性炭で処理しそしてトルエンから再結晶化し標題化合物 (2.5 g, 80%) を淡黄色の板状物質として得た。 融点 114-115°C [文献値 113-115.5°C (Tate 及び Miller, 1964) US 3130204]

6-クロロメチル-3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H) -オン (塩化コージ酸)

製品を濾過により収集し、そして石油エーテルで洗浄し、そして次いで水から再結晶化し純粋な標題化合物 (42.5 g, 75.9%) を無色の針状物質と

して得た。 融点 166-168°C [文献値 166-167°C: Tilbrook G Thesis Kings College London, 1995]

3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H) -オン (アロマルトール)  
イソプロパノールから再結晶化し、14.8 g (62.8%) の分析的に純粋なアロマルトールを無色の板状物質として得た。 融点 152-153°C [文献値 152-153°C: 上記 Tilbrooke G Thesis]。

2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H) -オン ( $\alpha$ -ヒドロキシマルトール)

10 ml の蒸留水中に溶解した水酸化ナトリウム (4 g, 100 mmol, 1

．25当量)を50mlのメタノール中の3-ヒドロキシピラン-4(1H)-オン(8.96g, 80mmol, 1当量)の溶液に加え、そして室温で5分間攪拌した。16ml(200mmol, 2.5当量)の35%ホルムアルデヒド溶液を15分にわたって滴下により加え、そして溶液を一晩中攪拌した。37w/v%塩酸でpHを1に調整した後、反応混合物を乾燥するまで減圧で濃縮しそして得られた個体を2x100mlのイソプロパノールで、90℃で抽出した。イソプロパノール抽出物を、濃縮し粗製品を得た。イソプロパノールからの再結晶化により9.7g(85.4%)の純粋な標題製品を白色の結晶状固体として得た。融点154-156℃[文献値148-150℃(Tate及びMiller, 1964)]。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.4(s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>OH)、4.6-5.7(br., 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH)、6.34(d, 1H, 5-H)、8.1(d, 1H, 6-H)、9.0(br., s, 1H, 3-OH)

2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシピラン-4(1H)オン  
3-ヒドロキシピラン-4(1H)オン(5.6g, 50mmol, 1当量)を50mlの水に加え、そして溶液のpHを水酸化ナトリウムの50%水溶液で10.5に調整した。20mlの水に溶解したアセトアルデヒド(2.64

g, 60mmol, 1.25当量)を、徐々に1時間にわたって滴下により加え、そして溶液を一晩中攪拌した。反応混合物を、37w/v%塩酸でpH1に酸性化し、そして減圧下で乾燥するまで濃縮した。残留物を2x70mlのイソプロパノールで90℃で抽出した。イソプロパノール抽出物を混合しそして濃縮しトルエンからの再結晶化後純粋な製品(3.7g, 47.4%)を淡黄色の結晶状固体として得た。融点131-132℃[文献値130-131℃(Ichimoto, 1970)]。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.3(d, 3H, 2-CHCH<sub>3</sub>)、5.03(q, 1H, 2-CHCH<sub>3</sub>)、6.38(d, 1H, 5-H)、8.2(d, 1H, 6-H)。

2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-6-メチルピラン-4(1H)-オン

アロマルトール(12.6g, 100mmol, 1当量)を、100mlの蒸

留水中に4.4 g (110 mmol, 1.1当量)の水酸化ナトリウムを含む水溶液に加え、そして室温で5分間攪拌した。9 ml (110 mmol, 1.1当量)の35 w/v %ホルムアルデヒド溶液を、10分間にわたって滴下により加え、そして溶液を一晩中攪拌した。濃塩酸を使用しpH 1に酸性化し、そして12時間3-5℃に冷却し結晶性の沈殿物を得た。標題製品を無色の針状物質(12.8 g, 82%)として、濾過により分離した。融点159-161℃ [文献値(1) 157-158℃; 文献値(2) 161-163℃]。Tilbrook (1993) 再結晶化溶液エタノール。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.30 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.5 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>OH), 4.6-5.7 (br., 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH), 6.25 (s, 1H, 5-H), 8.7-9.2 (br., 1H, 3-OH)

2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-6-メチルピラン-4(1H)-オン

アロマルトール(12.6 g, 100 mmol, 1当量)を100 mlの水に加え、そして溶液のpHを水酸化ナトリウムの50%水溶液を使用して10.5に調整した。25 mlの水中に溶解したアセトアルデヒド(5.5 g, 125

mmol, 1.25当量)を、徐々に1時間にわたって滴下により加え、そして溶液を一晩中攪拌した。37%塩酸によりpH 1に調整後、反応混合物を3 x 150 mlのジクロロメタンで抽出した。混合した有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過しそして濃縮して粗製品を得た。トルエンからの再結晶化により純粋製品(14.1 g, 83%)を白色針状物質として得た。融点127-130℃ [文献値126-128℃]。Ellis (1993)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.25 (d, 3H, 2-CHCH<sub>3</sub>), 2.2 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.9 (q, 1H, 2-CHCH<sub>3</sub>), 5.2 (br., s, 1H, 2-CHOH), 6.1 (s, 1H, 5-H), 8.6 (br., s, 1H, 3-OH)

2-(1-ヒドロキシプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチルピラン-4(1H)-オン

アロマルトール(12.6 g, 100 mmol, 1当量)を100 mlの水に加え、そして溶液のpHを水酸化ナトリウムの50%水溶液を使用して10.5に調整した。50 mlのメタノール中に溶解したプロピオンアルデヒド(8.7

g, 150 mmol, 1.5当量)を、徐々に1時間にわたって滴下により加え、そして溶液を室温で48時間攪拌した。37%塩酸によりpH1に調整後、反応混合物を乾燥するまで蒸発し、残留物を300 mlのジクロロメタンに溶解した。有機層を水(150 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して粗製品を得た。トルエンからの再結晶化により純粋な製品(14.5 g, 78.9%)を白色結晶状固体として得た。融点134-136°C [文献値132-135°C Ellis (1993)]。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12(t, 3H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.7-2.3(m, 2H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.45(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.95(q, 1H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.0-6.0(br., 1H, 2-CHOH), 6.3(s, 1H, 5-H)

#### 新規な中間体

実施例1: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ[3, 2-d]-m-ジオキシン

50 mlのDMF中の2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オン(2.84 g, 20 mmol, 1当量)、ベンツアルデヒドジメチルアセタール(6.08 g, 40 mmol, 2当量)及びp-トルエンスルホン酸1水和物(0.04 g、触媒)の溶液を、アスピレーター圧下80°Cで3時間回転した。溶剤を高真空下で除去し、残留物を100 mlのジクロロメタンに溶解した。有機溶液をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液及び食塩水で続けて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶剤を除去し粗製品を得た。40/60のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/石油エーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物(3.77 g, 82%)を白色結晶状固体として得た。融点141-143°C。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.72(d, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.88(s, 1H, CHPh), 6.35(d, 1H, 7-H(ピラノン)), 7.2-7.9(m, 6H, Ar&6-H(ピラノン))

分析値。C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>に対する計算値:C, 67.82; H, 4.38%。測定値:C, 68.13; H, 4.26%。

実施例2: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4-メチル-2-フェニル-4H-



## ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H)-オンを使用して粗製品を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: EtOAc) による精製で、40/60のEtOAc/石油エーテルからの再結晶化後、標題化合物を白色結晶状固体 (収率=84.5%) として得た。融点112-113℃。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: .55(d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 5.0(q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5.8(s, 1H, CHPh), 6.25(d, 1H, 7-H(ピラノン)), 7.1-7.75(m, 6H, Ar&6-H(ピラノン))

分析値。C<sub>14</sub> H<sub>12</sub> O<sub>4</sub> に対する計算値:C,68.85;H,4.95%。測定値:C,68.63;H,4.86%

。

## 実施例3: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-6-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシンの調製と類似の方法で、2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オンを使用して、40/60のEtOAc/石油エーテルからの再結晶化後、標題化合物 (収率=82.1%) を白色結晶状固体として得た。融点91-94℃。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.75(d, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.9(s, 1H, CHPh), 6.18(s, 1H, 7-H(ピラノン)), 7.2-7.8(m, 5H, Ar)

分析値。C<sub>14</sub> H<sub>12</sub> O<sub>4</sub> に対する計算値:C,68.85;H,4.95%。測定値:C,68.63;H,4.86%

## 実施例4: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4, 6-ジメチル-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オンを使用して粗製品を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: EtOAc) による精製で、

40/60のEtOAc/石油エーテルからの再結晶化後、標題化合物を白色結晶状固体（収率=86.7%）として得た。融点120-122℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.6(d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.25(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 5.08(q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5.9(s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 6.18(s, 1H, 7-H(ピラノン)), 7.2-7.8(m, 5H, Ar)

分析値。 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4$  に対する計算値:C,69.76;H,5.46%。測定値:C,69.94;H,5.67%

実施例5: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4エチル-6-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ[3, 2-d]-m-ジオキシン

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ[3, 2-d]-m-ジオキシンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンを使用して、40/

60のEtOAc/石油エーテルからの再結晶化後、標題化合物を白色結晶状固体（収率=61.3%）として得た；融点111-114℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.0(t, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.6-2.1(m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.2(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 4.7-5.0(m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.8(s, 1H,  $\text{CHPh}$ ), 6.1(s, 1H, 7-H(ピラノン)), 7.15-7.7(m, 5H, Ar)

分析値。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  に対する計算値:C,70.58;H,4.92%。測定値:C,70.35;H,4.89%

2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン（既知）。

10mlの蒸留水に溶解した水酸化ナトリウム（4.84g, 121mmol, 1.1当量）を、2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン（17.2g, 110mmol, 1当量）を含む100mlのメタノールに加え、還流まで加熱した。臭化ベンジル（20.7g, 121mmol, 1当量）を30分間にわたり滴下により加え、次いで一晩中還流した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物を300mlのジクロロメタンに溶解しそして無機塩を濾過により除去した。ジクロロメタン層を2x100mlの5w/

v %水酸化ナトリウム溶液、100mlの水で洗浄し、乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )そして真空中で濃縮して黄色結晶状固体として粗製品を得た。40/60の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /石油エーテルからの再結晶化で、標題製品を収率80% (21.6g)で白色結晶状固体として得た。融点115-116°C。[文献値114-116°C Tilbrook (1995)]。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.2(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.6(br., s, 1H, 2- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.3(br., s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 5.18(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.16(s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.4(s, 5H, Ar)

本発明の新規な中間体及び経口用で活性なプロドラッグ

実施例6: 2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン

標題の化合物を、2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンに対して記述した方法により、8.5g (50mmol, 1当量)の2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン及び9.5gの臭化ベンジル(55mmol, 1.1当量)を使用して、40/60の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /石油エーテルからの再結晶化後、純粋な製品10.1g (77.7%)を、白色結晶状固体として得ることにより、調製した。融点91-92°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.25(d, 3H, 2- $\text{CHCH}_3$ ), 2.25(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.55(br., s, 1H, 2- $\text{CHOH}$ ), 4.9(q, 1H, 2- $\text{CHCH}_3$ ), 5.18(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.16(s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.4(s, 5H, Ar)

実施例7: 2-(1'-ヒドロキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン

標題の化合物を、2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンに対して記述した方法により、7.36g (40mmol, 1当量)の2-(1-ヒドロキシプロピル)-3-ヒドロキシ-6-メチル-

ルーピラン-4 (1H) -オン及び7.5 gの臭化ベンジル (44 mmol, 1.1当量) を使用して、40/60のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/石油エーテルからの再結晶化後、純粋な製品8.9 g (81.2%) を白色結晶状固体として得ることにより、調製した。融点88-89℃。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.8(t, 3H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.2-1.9(m, 2H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.2(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.4(br., s, 1H, 2-CHOH), 4.5(t, 1H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.08(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.04(s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.28(s, 5H, Ar)

2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピラン-4 (1H) -オン (既知)

標題の化合物を、2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H) -オンに対して記述した方法により、7.1 g (50 mmol, 1当量) の2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H)

-オン及び9.5 gの臭化ベンジル (55 mmol, 1.1当量) を使用して、粗製品をオレンジ色の油状物質として得ることにより調製した。シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより更に精製し (溶出剤: 10% CH<sub>3</sub>OH/90% CHCl<sub>3</sub>)、純粋な製品 (9.4 g, 81%) を鮮黄色油状物質として得た。(Looker及びClifton (1986))。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.8(br., s, 1H, 2-CH<sub>2</sub>OH), 4.4(br., s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>OH), 5.18(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.35(d, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.4(s, 5H, Ar), 7.65(d, 1H, 6-H(ピラノン))

実施例8: 2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピラン-4 (1H) -オン

標題の化合物を、2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H) -オンに対して記述した方法により、4.68 g (30 mmol, 1当量) の2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-ピラン-4 (1H) -オン及び5.64 gの臭化ベンジル (33 mmol, 1.1当量) を

使用して、40/60の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /石油エーテルからの再結晶化後、純粋な製品6.1g(82%)を白色結晶状固体として得ることにより、調製した。融点97-100°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.35(d, 3H, 2- $\text{CHCH}_3$ )、2.5(br., s, 1H, 2- $\text{CHOH}$ )、  
4.95(q, 1H, 2- $\text{CHCH}_3$ )、5.21(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )、6.38(d, 1H, 5-H(ピラノン))、  
7.4(s, 5H, Ar)、7.7(d, 1H, 6-H(ピラノン))

本発明の経口用で活性なプロドラッグ。

実施例9：2-メトキシメチルー3-ベンジルオキシ-6-メチルーピラン-4(1H)-オン

30mlの水を含まないDMF中の水素化ナトリウム(0.48g, 20mmol, 2当量)の懸濁物に、2-ヒドロキシメチルー3-ベンジルオキシ-6-メチルーピラン-4(1H)-オン(2.46g, 10mmol, 1当量)

を加え、次いでヨードメタン(4.26g, 30mmol, 3当量)を0°Cで窒素雰囲気下で滴下により加えた。この温度で30分間攪拌後、反応混合物を氷で冷却した水(100ml)に注ぎそしてジクロロメタン(3x50ml)で抽出した。混合した有機画分を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で濃縮し粗製品(2.6g, 約100%)を冷却により固化するオレンジ色の油状物質として得た。40/60の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /石油エーテルからの再結晶化により、純粋な製品(2.35g, 90%)を白色結晶状固体として得た。融点30-32°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.25(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ )、3.26(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ )、4.2(s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、5.18(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ )、6.16(s, 1H, 5-H(ピラノン))、7.35(s, 5H, Ar)

実施例10：2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチルーピラン-4(1H)-オン

2-メトキシメチルー3-ベンジルオキシ-6-メチルーピラン-4(1H)-オンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチルーピラン-4(1H)-オン(2.6g, 10mmol, 1当

量)を使用して、標題の化合物をオレンジ色の油状物質(2.65g, 97%)として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による更なる精製で、純粋な製品を鮮黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (d, 3H, 2-CHCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.1 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.5 (q, 1H, 2-CHCH<sub>3</sub>), 5.2 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.16 (s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.4 (s, 5H, Ar)。

実施例 11: 2-(1'-メトキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン

2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン(5.48g, 20mmol, 1当量)を使用して、標題の化合物(5.2g, 90.3%)を冷却により

固化するオレンジ色の油状物質として得た。40/60のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/石油エーテルからの再結晶化により、純粋な製品を白色結晶状固体として得た。融点63-65℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9 (t, 3H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.2-1.8 (m, 2H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.3 (t, 1H, 2-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.2 (s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.38 (s, 5H, Ar)

実施例 12: 2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピラン-4(1H)-オン

2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンの調製と類似の方法で、2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピラン-4(1H)-オン(2.32g, 10mmol, 1当量)を使用して、標題の化合物をオレンジ色の油状物質(2.5g, 約100%)として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による更なる精製で、純粋な製品を鮮黄色の油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.3 (s, 2H,  $2\text{-CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.2 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.3 (d, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.3 (s, 5H, Ar), 7.65 (d, 1H, 6-H(ピラノン))

実施例13: 2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピラン-4(1H)-オン

2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピラン-4(1H)-オン(2.46 g, 10 mmol, 1当量)を使用して、標題の化合物を黄色油状物質(2.4 g, 92.3%)として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による更なる精製で、純粋な製品(2.1 g, 80.8%)を鮮黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.18 (d, 3H,  $2\text{-CHCH}_3$ ), 3.1 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.45 (q, 1H,  $2\text{-CHCH}_3$ ), 5.2 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.3 (d, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.3 (s, 5H, Ar), 7.65 (d, 1H, 6-H(ピラノン))

実施例14: 2-(1-エトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン

2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オンの調製と類似の方法で、2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン(5.2 g, 20 mmol, 1当量)及び9.36 gのヨードエタン(60 mmol, 3当量)を使用して、標題の化合物をオレンジ色の油状物質(5.4 g, 94%粗製品)として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による更なる精製で、純粋な製品を鮮黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.65 (m, 6H, 2-CHCH<sub>3</sub> & OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.3 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.65 (q, 1H, 2-CHCH<sub>3</sub>), 5.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.2 (s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.4 (s, 5H, Ar)

本発明の新規な中間体

実施例15: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-メチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

エタノール (10 ml) / 水 (10 ml) 中の8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン (2.3 g, 10 mmol, 1当量) 溶液に、2.5 ml (20 mmol, 2当量) のメチルアミンの40%水溶液を加え、次いで2N水酸化ナトリウム溶液をpH 12.5が得られるまで加えた。反応混合物を厚肉のガラス管に封入し、そして70°Cで3時間撹拌した。濃塩酸でpH 1に調整後、回転式蒸発により溶剤を除去し、次いで水 (50 ml) を添加しそしてジエチルエーテル (3 x 50 ml) で洗浄した。引き続き水性画分を10N水酸化ナトリウム溶液でpH 7に調整し、次いでジクロロメタン (4 x 50 ml) で抽出し、混合した有機層を次いで無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、濾過し、回転蒸発して黄色固体を得た。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋製品 (1.6 g, 65.8%) を淡黄色結晶状固体として得た。融点210-211°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.55 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.92 (s, 1H, CHPh), 6.12 (d, 1H, 7-H(ピリジノン)), 7.25-7.85 (m, 6H, Ar & 6-H(ピリジノン))

実施例16: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5, 6-ジメチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-メチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシンの調製と類似の方法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-6-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-



ジオキシシ (1.22 g, 5 mmol) を使用して、標題化合物を白色粉末 (0.85 g, 66%) として得た。融点 256–258°C。

$^1\text{H-NMR}$  (メタノール- $d_4$ )  $\delta$ : 2.2 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.35 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.8 (s, 1H, CHph), 6.5 (s, 1H, 7-H (ピリジノン)), 7.0–7.5 (m, 5H, Ar)

実施例 17: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4, 5, 6-トリメチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシシ

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-メチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシシの調製と類似の方法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4, 6-ジメチル-2-フェニル-4H-ピラノ- [3, 2-d] -m-ジオキシシ (2.58 g, 10 mmol) を使用して、粗製品を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 20%  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 80%  $\text{CHCl}_3$ ) による更なる精製で、純粋な標題の化合物 (1.54 g, 56.8%) を、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、淡黄色結晶状固体として得た。融点 199–201°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.7 (dd, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.35 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), [3.44 (s, 異性体 B) & 3.5 (s, 異性体 A); 3H, N- $\text{CH}_3$ ], 4.9–5.4 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), [5.75 (s, 異性体 A) & 6.05 (s, 異性体 B); 1H, CHph], 6.35 (s, 1H, 7-H (ピリジノン)), 7.2–7.9 (m, 5H, Ar)

実施例 18: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-エチル-5, 6-ジメチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシシ

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-メチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシシの調製と類似の方法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4-エチル-6-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ- [3, 2-d] -m-ジオキシシ (4.08 g, 15 mmol) を使用して、粗製品を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 20%  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 80%  $\text{CHCl}_3$ ) による更なる精製で、純粋な標題の化合物 (1.7 g, 39.8%)

%) を、 $\text{CHCl}_3$  / ジエチルエーテルからの再結晶化後、淡黄色結晶状固体として得た。融点  $185-187^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.8-1.4 (m, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.5-2.2 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.3 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), [3.38 (s, 異性体B) & 3.45 (s, 異性体A); 3H, N- $\text{CH}_3$ ], [4.5-4.8 (m, 異性体B) & 4.9-5.4 (m, 異性体A); 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ], [5.68 (s, 異性体A) & 5.95 (s, 異性体B); 1H,  $\text{CHPh}$ ], 6.25 (s, 1H, 7-H (ピリジノン)), 7.2-7.8 (m, 5H, Ar)

実施例19: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-メチル-5-エチル-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

エタノール (10 ml) / 水 (10 ml) 中の8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン (1.7 g, 7 mmol, 1当量) に、1.2 ml (14 mmol, 2当量) のエチルアミンの70%水溶液を加え、次いで2N水酸化ナトリウム溶液をpH 12.5になるまで加えた。反応混合物を厚肉のガラス管に封入し、 $70^\circ\text{C}$ で3時間攪拌した。溶剤を除去後、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー

(溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 85%  $\text{CHCl}_3$ ) により精製し標題の製品 (1.5 g, 79.1%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.2-2.2 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$  & N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.4-4.0 (m, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.8-5.4 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), [5.6 (s, 異性体A) & 6.0 (s, 異性体B); 1H,  $\text{CHPh}$ ], 6.3 (d, 1H, 7-H (ピリジノン)), 7.0-7.7 (m, 6H, Ar & 6-H (ピリジノン))。

実施例20: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ [3, 2-d] -m-ジオキシン

エタノール (50 ml) / 水 (50 ml) 中の8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H-ピラノ [3, 2-d] -m-ジオキシン (3.45 g, 15 mmol, 1当量) に、3-ヒドロキシプロピルアミン (2.25 g, 30 mmol, 2当量) を加え、次いで2N水酸化ナトリウム溶液をpH 12.5になるまで加えた。反応混合物を3時間還流した。TLC分析 (10%  $\text{CH}_3\text{OH}$

／90%CHCl<sub>3</sub>)は、初期物質が存在しないことを示した。回転蒸発により溶剤を除去後、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤:20%CH<sub>3</sub>OH／80%CHCl<sub>3</sub>)により精製し標題化合物(3.35g, 77.8%)を融点73-76℃の黄色結晶状固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5-2.1(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.2-4.0(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.0-5.2(br., 1H, OH), 4.8(s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.7(s, 1H, CHPh), 6.2(d, 1H, 7-H(ピリジノン)), 7.0-7.8(m, 6H, Ar & 6-H(ピリジノン))

実施例21: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-メチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン  
8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシンの調製と類似の方法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-4-メチル-2-フェニル-4H-ピラノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(1.83g, 7.5mmol, 1当量)を使用して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤:20%CH<sub>3</sub>OH

／80%CHCl<sub>3</sub>)による精製後、標題化合物(1.3g, 57.6%)を黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.5(d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.5-2.1(m, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.2-4.0(m, 4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.0-5.2(br., 1H, OH), 5.28(q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 5.58(s, 1H, CHPh), 6.2(d, 1H, 7-H(ピリジノン)), 7.0-7.8(m, 6H, Ar & 6H(ピリジノン))

実施例22: 8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-[(3-ベンゾイルオキシ)プロピル]-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン

水を含まないテトラヒドロフラン(100ml)中のトリフェニルフォスフィン(3.46g, 13.2mmol, 1.1当量)及び8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(3.3g, 12mmol, 1当量)の溶液を、水を含まないテトラヒドロフラン(30ml)中のアゾジカルボン酸ジエチル(2

3 g, 13.2 mmol, 1.1当量) 及び安息香酸 (1.5 g, 12 mmol, 1当量) の溶液に、室温で滴下により加えた。混合物を室温で一晩中撹拌した後、溶剤を減圧下で除去した。このようにして得られた残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 12% CH<sub>3</sub>OH / 88% CHCl<sub>3</sub>) により精製し、標題の化合物 (4.1 g, 89.7%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.95-2.55 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.82 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.34 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.9 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5.8 (s, 1H, CHPh), 6.3 (d, 1H, 7-H(ピリジノン)), 7.0-8.2 (m, 11H, Ar & 6-H(ピリジノン))。

本発明の経口用で活性なプロドラッグ

実施例23: 1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

エタノール (10 ml) / 水 (10 ml) 中の2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン (3.12 g, 12 mmol, 1当量) 溶液に、2.8 g (36 mmol, 3当量) のメチルアミン40%水溶液を加え、次いで2N水酸化ナトリウム溶液をpH 13になるまで加えた。反応混合物を、厚肉のガラス管に封入し70℃で12時間撹拌した。濃塩酸でpH 1に調整後、溶剤を回転蒸発で除去し次いで水 (50 ml) を加え、そしてジエチルエーテル (3 x 50 ml) で洗浄した。引き続き水性画分を10N水酸化ナトリウム溶液でpH 7に調整し、次いでジクロロメタン (4 x 50 ml) で抽出し、混合した有機層を次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で溶剤を除去した。残留物を30 mlのメタノールに再度溶解しそして濃塩酸でpH 1に調整した。溶液を再度真空中で濃縮し粗製品を得た。メタノール / ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物 (3.05 g, 82%) を融点125-128℃の白色結晶状固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.6 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.26 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.6 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.5-6.5 (br., 1H, OH), 7.2-7.8 (m, 6H, Ar & 5-H (ピリジノン))

実施例24: 1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩

標題の化合物を、1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩に対して記述した方法により、3.56 g (13 mmol, 1当量) の2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オンを使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、2.64 g (62.8%) の純粋な製品を融点117-119°Cの白色結晶状固体として得る事により、調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.3 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.54 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.12 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.4 (s, 5H, Ar), 7.6 (s, 1H, 5-H (ピリジノン))

実施例25: 1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩

標題の化合物を、1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩に対して記述した方法により、6.5 g (25 mmol, 1当量) の2-(1-メトキシメチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オン及び4.82 g (75 mmol, 3当量) の70%エチルアミン水溶液を使用し、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、3.7 g (45.7%) の純粋な製品を融点114-116°Cの白色結晶状固体として得る事により、調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.3 (t, 3H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.64 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.27 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.35 (q, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.6 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.1 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.0-7.0 (br., 1H, OH), 7.45 (s, 5H, Ar), 7.52 (s, 1H, 5-H (ピリジノン))

実施例26: 1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H) -オン

エタノール (10 ml) / 水 (10 ml) 中の2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピラン-4 (1H) -オン (2.46 g, 10 mmol, 1当量) 溶液に、1.93 g (30 mmol, 3当量) の70%エチルアミン水溶液を加え、次いで2N水酸化ナトリウム溶液をpH 13になるまで加えた。反応混合物を、厚肉のガラス管に封入し70℃で一晩中撹拌した。濃塩酸でpH 1に調整後、溶剤を回転蒸発で除去し次いで水 (50 ml) を加え、そしてジエチルエーテル (3 x 50 ml) で洗浄した。引き続き水性画分を10N水酸化ナトリウム溶液でpH 7に調整し、次いでジクロロメタン (4 x 50 ml) で抽出し、混合した有機層を次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして真空中で溶剤を除去した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 85%  $\text{CHCl}_3$ ) により精製し、標題化合物 (2.05 g, 75.1%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.3 (t, 3H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (q, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.35 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.45 (d, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.15-7.6 (m, 6H, Ar & 5-H (ピリジノン))

実施例27: 1-エチル-2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H) -オン

1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H) -オンの調製と類似の方法により、2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシ-ピラン-4 (1H) -オンを3.12 g (12 mmol, 1当量) 使用して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}$  / 85%  $\text{CHCl}_3$ ) による精製後、標題の化合物 (1.03 g, 29.6%)

を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.1-1.6 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$  &  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.0 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.1 (q, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.95 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5.18 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.3 (d, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.0-7.5 (m, 6H, Ar & 5-H (ピリジノン))

実施例28: 1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オン

1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オンの調製と類似の方法により、2-(1-メトキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オンを4.32 g (15 mmol, 1当量) 及び3.49 g (45 mmol, 3当量) の40%メチルアミン水溶液を使用して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}/85\% \text{CHCl}_3$ ) による精製後、標題化合物 (1.7 g, 37.6%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.9 (t, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.1-1.9 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.3 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 4.65-5.0 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 5.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.3 (d, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.1-7.6 (m, 6H, Ar)

実施例29: 1, 6-ジメチル-2-(1-エトキシメチル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オン

1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オンの調製と類似の方法により、2-(1-エトキシメチル)-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4 (1H)-オンを5.76 g (20 mmol, 1当量) 及び4.65 g (60 mmol, 3当量) の40%メチルアミン水溶液を使用して、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}/85\% \text{CHCl}_3$ ) による精製後、標題化合物 (3.68 g, 61.1%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.1-1.6 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$  &  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.3 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ),  
 3.2 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.7 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.2 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ),  
 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.3 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.1-7.6 (m, 5H, Ar)

本発明の経口用で活性な化合物の脱アルキルされた活性代謝物

実施例30: 1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4  
 (1H)-オン塩酸塩

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-メチル-4H-ピリジノ  
 [3, 2-d]-m-ジオキシン (1.22 g, 5 mmol) を 30 ml のエタ  
 ノールに溶解しそして濃塩酸で pH 1 に調整しその後 5% Pd/C 触媒 (0.2  
 g) の存在下 12 時間水素化分解した。濾過次いで回転蒸発により白色固体の粗  
 製品を得た。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化  
 合物 (0.82 g, 86%) を白色結晶状固体として得た。融点 157-159  
 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 4.18 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.8 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.4 (d, 1H, 5-  
 H(ピリジノン)), 8.3 (d, 1H, 6-H(ピリジノン)), 7.6-9.3 (br., 3H, OH)

分析値。C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>Cl に対する計算値: C, 43.88; H, 5.26; N, 7.31%。測定値: C, 44.  
 14; H, 5.34; N, 7.28%

実施例31: 1, 6-ジメチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリ  
 ジン-4 (1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4 (1H)  
 )-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ  
 -2-フェニル-5, 6-ジメチル-4H-ピリジノ [3, 2-d]-m-ジオ  
 キシン (0.64 g, 2.5 mmol) 及び 5% Pd/C 触媒 (0.1 g) を使用  
 して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、0.45 g (87.  
 5%) の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点 140-143  $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.7 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 4.06 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.86 (s, 2H, 2-  
 $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 7.4 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 6.4-8.7 (br., 3H, OH)。



分析値。C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Cl・1/2H<sub>2</sub>Oに対する計算値:C,44.77;H,6.10;N,6.53%。測定値:C,44.72;H,6.00;N,6.26%

実施例32: 1, 6-ジメチル-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4, 5, 6-トリメチル-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(1.36g, 5mmol)及び5%Pd/C触媒(0.3g)を使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、0.9g(82%)の標題化合物を淡黄色結晶状固体として得た。融点208-212℃。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.4(d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.5(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.04(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 5.65(q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.3(s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.5-10.0(br., 3H, OH)。

分析値。C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Clに対する計算値:C,49.21;H,6.42;N,6.38%。測定値:C,49.12;H,6.33;N,6.22%

実施例33: 1, 6-ジメチル-2-(1-ヒドロキシプロピル)-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-エチル-5, 6-ジメチル-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(1.43g, 5mmol)及び5%Pd/C触媒(0.3g)を使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、0.93g(79.7%)の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点221-223℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.8 (t, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.3-2.1 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.94 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.3 (t, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.15 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.5-10.5 (br., 3H, OH)

分析値。C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Clに対する計算値:C, 51.40; H, 6.90; N, 5.99%。測定値:C, 51.45; H, 6.82; N, 5.89%。

実施例34: 1-エチル-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-メチル-5-エチル-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン (1.5 g, 5.5 mmol) 及び5% Pd/C触媒 (0.3 g) を使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、1.0 g (82.8%) の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点 139-140°C。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.3-1.9 (m, 6H,  $\text{CHCH}_3$  & N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.6 (q, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.55 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.4 (d, 1H, 5-H (ピリジノン)), 8.25 (d, 1H, 5-H (ピリジノン)), 8.5-10.5 (br., 3H, OH)

分析値。C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Clに対する計算値:C, 49.21; H, 6.42; N, 6.38%。測定値:C, 49.30; H, 6.44; N, 6.30%

実施例35: 1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン (1.44 g, 5 mmol) 及び5% Pd/C触媒 (0.3 g) を使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、0.98 g (83.2%) の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点 138-139

°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ : 1.9-2.6 (m, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.75 (t, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.6 (m, 4H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7.25 (d, 1H, 5-H(ピリジノン)), 8.2 (d, 1H, 6-H(ピリジノン))

分析値。 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Cl}$ に対する計算値:C,45.87;H,5.99;N,5.94%。測定値:C,45.87;H,6.02;N,5.75%

実施例36: 1-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(1-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4-メチル-5-(3-ヒドロキシプロピル)-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(1.3g, 4.3mmol)及び5%Pd/C触媒(0.3g)を使用して、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、0.88g(82%)の標題化合物を黄色結晶状固体として得た。融点117-120°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ : 1.5 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.65-2.45 (m, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.45 (t, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.65 (m, 4H,  $\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.5 (s, 2H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.3 (d, 1H, 5-H(ピリジノン)), 8.18 (d, 1H, 6-H(ピリジノン)), 7.3-9.4 (br., 4H, OH)

分析値。 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{Cl}$ に対する計算値:C,48.10;H,6.46;N,5.61%。測定値:C,48.38;H,6.32;N,5.62%。

本発明の経口用で活性なプロドラッグ

実施例37: 1-[(3-ベンゾイルオキシ)プロピル]-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩(本発明のエステルプロドラッグ)

8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-5-[(3-ベンゾイルオキシ)プロピル]-4H-ピリジノ[3, 2-d]-m-ジオキシン(4.1g

, 10 mmol) を、50 ml の DMF に溶解し、そして濃塩酸で pH 1 に調整しその後 5% Pd/C 触媒 (1.0 g) の存在下 6 時間水素化分解した。濾過次いで真空中での回転蒸発により白色固体として粗製品を得た。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物 (2.9 g, 85%) を白色結晶状固体として得た。融点 142–143 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.9–2.8 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.0–5.0 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7.2–8.1 (m, 6H, Ar & 5H (ピリジノン)), 8.3 (d, 1H, 6-H (ピリジノン)), 8.5–10.2 (br., 3H, OH)

分析値。C<sub>16</sub> H<sub>18</sub> NO<sub>5</sub> Cl に対する計算値: C, 56.56; H, 5.34; N, 4.12%。測定値: C, 56.40; H, 5.26; N, 4.08%

本発明の経口用で活性な化合物の脱アルキルされた活性代謝物

実施例 38: 1-エチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩

1. 3 g (4 mmol) の 1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩を、40 ml の 4 N 塩酸に加えそして 6 時間還流した。真空中で乾燥するまで濃縮し粗製品を得た。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物 (0.7 g, 80%) を黄色結晶状固体として得た。融点 160–162 °C。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.3 (t, 3H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.5 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 4.3 (q, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.6 (s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>O), 7.1 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.8–10.0 (br., 3H, OH)

分析値。C<sub>9</sub> H<sub>14</sub> NO<sub>3</sub> Cl·1/4H<sub>2</sub>O に対する計算値: C, 48.22; H, 6.52; N, 6.25%。測定値: C, 48.44; H, 6.37; N, 6.15%

実施例 39: 1-エチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4 (1H)-オン塩酸塩

2.0 g (7.33 mmol) の 1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H)-オンを、50 ml の 4 N 塩酸に加えそして

て6時間還流した。真空中で乾燥するまで濃縮し粗製品を得た。メタノール／ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物（1.1g, 73%）を白色結晶状固体として得た。融点168-169℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$ : 1.45(t, 3H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.4(q, 2H, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.88(s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>O), 7.1(d, 1H, 5-H(ピリジノン)), 8.1(d, 1H, 6-H(ピリジノン))

分析値。C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>Clに対する計算値:C,46.73;H,5.88;N,6.81%。測定値:C,46.71;H,5.97;N,7.01%。

本発明の経口用で活性なプロドラッグ

実施例40: 1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩(1.55g, 5mmol)を、メタノール(40ml)／水(10ml)に溶解し、そして5%Pd/C触媒(0.3g)の存在下4時間水素化した。濾過し、濾液を真空中で濃縮し、そして粗製物質をメタノール／ジエチルエーテルから再結晶化して純粋な標題化合物(0.95g, 86.5%)を白色結晶状固体として得た。融点156-159℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$ : 2.53(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.28(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4.68(s, 2H, 2-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.25(s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 6.0-8.5(br., 2H, OH)

分析値。C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Clに対する計算値:C,49.21;H,6.42;N,6.38%。測定値:C,49.33;H,6.49;N,6.16%

実施例41: 1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシエチル)-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ヒドロキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシエチル)-3-ベンジルオキシーピリジン-4(1H)-オン塩酸塩(1.62g, 5mmol)及び5%Pd/C触媒(0.35g)を使用して

、メタノール／ジエチルエーテルから再結晶化後、1.06 g (90%) の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点205-207℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.5 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.56 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.24 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.4 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.4 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 8.5-10.0 (br., 2H, OH)

分析値。C<sub>10</sub> H<sub>16</sub> NO<sub>3</sub> Clに対する計算値:C, 51.40; H, 6.90; N, 5.99%。測定値:C, 51.61; H, 6.76; N, 5.89%

実施例42: 1-エチル-2-メトキシメチル-3-ヒドロキシ-6-メチル-ピリジン-4 (1H) -オン塩酸塩

1, 6-ジメチル-2-メトキシメチル-3-ヒドロキシ-ピリジン-4 (1H) -オン塩酸塩の調製と類似の水素化法により、1-エチル-2-メトキシメチル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピリジン-4 (1H) -オン塩酸塩 (1.3 g, 4 mmol) 及び5% Pd/C触媒 (0.3 g) を使用して、メタノール／ジエチルエーテルから再結晶化後、0.78 g (83%) の標題化合物を白色結晶状固体として得た。融点174-176℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.47 (t, 3H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.7 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.4 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.4 (q, 2H, N- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.76 (s, 2H, 2- $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 7.35 (s, 1H, 5-H (ピリジノン))

分析値。C<sub>10</sub> H<sub>16</sub> NO<sub>3</sub> Clに対する計算値:C, 51.40; H, 6.90; N, 5.99%。測定値:C, 51.31; H, 7.11; N, 6.04%

実施例43: 1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシプロピル)-3-ヒドロキシ-ピリジン-4 (1H) -オン塩酸塩

1, 6-ジメチル-2-(1-メトキシプロピル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4 (1H) -オン (1.65 g, 5.5 mmol) を、メタノール (30 ml) / 水 (10 ml) に溶解しそして濃塩酸でpH 1に調整しその後5% Pd/C触媒 (0.35 g) の存在下4時間水素化分解した。濾過次いで回転蒸

発により白色固体の粗製品を得た。メタノール／ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物（1.08 g, 79.3%）を白色結晶状固体として得た。融点225-227℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.9 (t, 3H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.4-2.3 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.6 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.04 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.15 (t, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 7.4 (s, 1H, 5-H(ピリジノン))

分析値。C<sub>11</sub> H<sub>18</sub> NO<sub>3</sub> Clに対する計算値:C, 53.33; H, 7.32; N, 5.65%。測定値:C, 53.30; H, 7.18; N, 5.56%

実施例44: 1, 6-ジメチル-2-(1-エトキシエチル)-3-ヒドロキシ-ピリジン-4(1H)-オン塩酸塩

1, 6-ジメチル-2-(1-エトキシメチル)-3-ベンジルオキシ-ピリジン-4(1H)-オン(3.65 g, 12 mmol)を、40 mlのエタノールに溶解しそして濃塩酸でpH 1に調整し、その後5% Pd/C触媒(0.8 g)の存在下4時間水素化分解した。濾過次いで回転蒸発により白色固体の粗製品を得た。エタノール／ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物(2.48 g, 83.3%)を白色結晶状固体として得た。融点195-199℃。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.2 (t, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.6 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.65 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.5 (q, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.1 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.5 (q, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 7.4 (s, 1H, 5-H(ピリジノン))

分析値。C<sub>11</sub> H<sub>18</sub> NO<sub>3</sub> Clに対する計算値:C, 53.33; H, 7.32; N, 5.65%。測定値:C, 53.46; H, 7.16; N, 5.56%

本発明のアミド化合物合成の為の新規な中間体

実施例45: 2-ホルミル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-ピラン-4(1H)-オン

100 mlのクロロホルム中の2-ヒドロキシメチル-3-ベンジルオキシ

ー6ーメチルーピランー4 (1H) オン (5.28 g, 21.5 mmol, 1当量) 溶液に、27 ml のジメチルスルホキシド及び18.5 ml のトリエチルアミンを加え、反応混合物を氷浴中で内部温度3ー5℃に冷却した。次いで三酸化硫黄ピリジン錯体 (17.1 g, 107 mmol, 5当量) を加えそして混合物を室温まで温ませた。室温で一晩中攪拌後、反応混合物を水 (2 x 50 ml) で洗浄しそして有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過しそして真空中で濃縮し、オレンジ色の油状物質を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: Et<sub>2</sub>O) による更なる精製で、純粋な製品 (4.6 g, 87.7%) を白色結晶状固体として得た。融点78ー81℃。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.3 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 5.4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.2 (s, 1H, 5-H (ピラノン)), 7.28 (s, 5H, Ar), 9.75 (s, 1H, CHO)

分析値。C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub> に対する計算値: C, 68.84; H, 4.95%。測定値: C, 68.96; H, 5.07%  
実施例46: 2ーカルボキシー3ーベンジルオキシー6ーメチルーピランー4 (1H)ーオン

2ーホルミルー3ーベンジルオキシー6ーメチルーピランー4 (1H) オン (3.67 g, 15.03 mmol, 1当量) を、アセトン (50 ml) 中に溶解しそして溶液を水 (50 ml) で希釈した。反応混合物に、スルファミン酸 (2.04 g, 21.04 mmol, 1.4当量) 及び80%亜塩素酸ナトリウム (1.78 g, 15.8 mmol, 1.05当量) を加えそして室温の開放容器内で1時間攪拌した。真空中でアセトンを除去し残った水溶液中の析出物として粗製品を得た。固体を集め、無水エタノールで洗浄しそして乾燥した (3.32 g, 85%)。融点173ー175℃。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.32 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.2 (s, 1H, 5-H (ピラノン)), 7.1-7.6 (m, 5H, Ar)

分析値。C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> に対する計算値: C, 64.6; H, 4.6%。測定値: C, 64.7; H, 4.9%  
実施例47: 3ー(2ーカルボニルー3ーベンジルオキシー6ーメチルー4 (1H)ーピランー2ーイル)ー1, 3ーチアゾリジンー2ーチオン

2ーカルボキシー3ーベンジルオキシー6ーメチルーピランー4 (1H)ーオ



ン (2.78 g, 10 mmol, 1 当量) を 100 ml のジクロロメタンに溶解し、そして溶液を激しく攪拌した。次いでジクロヘキシルカルボジイミド (DCCI) (2.3 g, 11 mmol, 1.1 当量) を加え、次いで 2-メルカプトチアゾリン (1.32 g, 11 mmol, 1.1 当量) 及び触媒量の 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) (50 mg) を加えた。混合物を 24 時間攪拌し、白色析出物 N, N'-ジシクロヘキシル尿素 (DCU) を黄色溶液から濾過しそして濾液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で 200 ml に調節した。ジクロロメタン層を 3 x 100 ml の 0.1 N 水酸化ナトリウム溶液及び 100 ml の水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、そして真空中で濃縮し粗製品を黄色油状物質として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: EtOAc) による更なる精製で純粋な製品を鮮黄色油状物質 (2.56 g, 71%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.28 (s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.1 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N),  
4.35 (t, 2H, CH<sub>2</sub>S), 5.3 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.25 (s, 1H, 5-H (ピラノン)),  
7.28 (s, 5H, Ar)

分析値。C<sub>17</sub> H<sub>15</sub> NO<sub>4</sub> S<sub>2</sub> に対する計算値: C, 56.49; H, 4.18%。測定値: C, 56.98; H, 4.52%

実施例 48: 3-ベンジルオキシ-6-メチル-4 (1H)-ピラノン-2-カルボキシ (N-メチル)-アミド

100 ml のジクロロメタン中の 3-(2-カルボニル-3-ベンジルオキシ-6-メチル-4 (1H)-ピラン-2-イル)-1, 3-チアゾリン-2

-チオン (3.61 g, 10 mmol, 1 当量) の溶液に、THF 中の 10 ml (20 mmol, 2 当量) の 2 M メチルアミンを加え、そして反応混合物を 2 時間攪拌した。ジクロロメタン層を、3 x 50 ml の 0.1 N 水酸化ナトリウム溶液及び 50 ml の水で洗浄し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し、そして真空中で溶剤を除去した。粗製品をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶出剤: EtOAc) により更に精製して、純粋な製品を淡黄色油状物質 (2.4 g, 88%) として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.3(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.7(d, 3H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ),

5.28(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.27(s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.3(s, 5H, Ar)

実施例49: 3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-イソプロピル)-アミド

3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、イソプロピルアミン(1.5当量)を使用して、標題の化合物を黄色油状物質として得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による更なる精製で純粋な製品を淡黄色油状物質(収率88%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.0(d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.4(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.7-

4.5(m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.4(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.25(s, 1H, 5-H(ピラノン)),

7.4(s, 5H, Ar)

実施例50: 3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-2'-メトキシエチル)-アミド

3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、2-メトキシエチルアミン(1.5当量)を使用して、標題の化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による精製後、淡黄色油状物質(収率94%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.25(s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.2(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.0-

3.6(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 5.28(s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.1(s, 1H, 5-H(ピラノン)),

7.26(s, 5H, Ar), 7.5-8.2(br., 1H, NH)

実施例51: 3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-2'-ヒドロキシエチル)-アミド

3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、2-ヒドロキシエチルアミン(

1.5当量)を使用して、標題の化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による精製後、淡黄色油状物質(収率90%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.3(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 3.1-3.8(m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),  
5.29(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.15(s, 1H, 5-H(ピラノン)), 7.3(s, 5H, Ar), 7.5-8.2(br., 1H, NH)

実施例52: 3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N, N-ジメチル)-アミド

3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、THF中の2Mジメチルアミン(3当量)を使用して、標題の化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: EtOAc)による精製後、淡黄色油状物質(収率88%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 2.31(s, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 2.88(s, 3H, CH<sub>3</sub>N),  
3.03(s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 5.2(s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 6.22(s, 1H, 5-H(ピラノン)),  
7.35(s, 5H, Ar)

本発明の経口用で活性なプロドラッグ

実施例53: 1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4(1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミド

メタノール(10ml)中の3-ベンジルオキシ-6-メチル-4(1H)-ピラノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミド(1.37g, 5mmol, 1当量)の溶液に、メタノール中の20ml(40mmol, 8当量)の2Mメチルアミンを加えた。反応混合物を厚肉のガラス管に封入し70℃で12時間攪拌した。溶剤の除去後、残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 12%CH<sub>3</sub>OH/88%CHCl<sub>3</sub>)で精製し純粋な製品(1.1g, 76.9%)を白色結晶状固体として得た。融点164-165.5℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.2 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.65 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 3.47 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.95 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.28 (s, 5H, Ar), 7.9-8.4 (br., 1H, NH)

実施例54: 1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-イソプロピル)-アミド

1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-イソプロピル)-アミドを使用して、粗製品を得た。シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /90%  $\text{CHCl}_3$ )による更なる精製で、純粋な標題化合物を、薄黄色結晶状固体(収率79%)として得た。融点176-178°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.2 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.1 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.48 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3.9-4.5 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 4.98 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.98 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.22 (s, 5H, Ar), 8.0-8.4 (br., 1H, NH)

実施例55: 1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-2'-メトキシエチル)-アミド

1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-2'-

メトキシエチル)-アミドを使用して、純粋な標題化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /90%  $\text{CHCl}_3$ )による精製後、白色結晶状固体(収率、82%)として得た。融点125-126°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.1 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.2 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.1-3.7 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.02 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.0-7.5 (m, 5H, Ar), 7.8-8.4 (br., 1H, NH)

実施例56: 1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-2'-ヒドロキシエチル)-アミド

1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-2'-ヒドロキシエチル)-アミドを使用して、純粋な標題化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 15%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /85%  $\text{CHCl}_3$ )による精製後、白色結晶状固体(収率、86%)として得た。融点153-155 $^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.1 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.1-3.7 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.42 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 4.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.02 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.0-7.5 (m, 5H, Ar), 7.8-8.4 (br., 1H, NH)

実施例57: 1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N, N-ジメチル)-アミド

1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N-メチル)-アミドの調製と類似の方法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシ-(N, N-ジメチル)-アミドを使用して、純粋な標題化合物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー(溶出剤: 10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /90%  $\text{CHCl}_3$ )による精製後、黄色油状物質(収率、46%)として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.3 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.8 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.42 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 5.2 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , ABセンター), 6.3 (s, 1H, 5-H(ピリジノン)), 7.0-7.5 (m, 5H, Ar)

実施例58：1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル)-アミド塩酸塩

0.86gの1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル)-アミドを、30mlのDMFに溶解し、そして室温で3時間5% Pd/C触媒 (0.2g) の存在下で水素化した。触媒を濾過により除去し、そして濾液を濃塩酸でpH1に酸性化し、次いで真空中の回転乾燥で、粗製品を白色固体として得た。メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化により純粋な標題化合物 (0.65g, 93%) を白色結晶状固体として得た。融点238℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.5 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.7 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{NH}$ ), 3.7 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7.2 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 6.8-8.1 (br., 2H, OH), 8.7-9.2 (br., 1H, NH)

分析値。C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> に対する計算値:C, 46.42; H, 5.59; N, 12.03%。測定値:C, 46.28; H, 5.71; N, 11.86%

実施例59：1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-イソプロピル)-アミド塩酸塩

1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル)-アミド塩酸塩の調製と類似の水素化法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-イソプロピル)-アミド及び5% Pd/C触媒を使用して、標題化合物 (収率、93%) を、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、白色結晶状固体として得た。融点219-220℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (d, 6H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.52 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.7 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3.6-4.4 (m, 1H,  $\text{CHNH}$ ), 5.2-6.5 (br., OH), 7.3 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 8.8-9.2 (br., 1H, NH)

分析値。C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> に対する計算値:C, 50.63; H, 6.52; N, 10.74%。測定値:C, 5

0.38;H,6.81;N,10.56%

実施例60: 1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-2'-メトキシエチル)-アミド塩酸塩

1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル)-アミド塩酸塩の調製と類似の水素化法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-2'-メトキシエチル)-アミドを使用して、標題化合物 (収率、90%) を、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、白色結晶状固体として得た。融点204-206℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.6 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.4 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.1-3.6 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.8 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7.35 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 8.8-10.05 (br., OH & NH)

分析値。C<sub>11</sub> H<sub>17</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>4</sub> に対する計算値:C,47.70;H,6.14;N,10.12%。測定値:C,47.56;H,6.30;N,10.36%

実施例61: 1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-2'-ヒドロキシエチル)-アミド塩酸塩

1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル)-アミド塩酸塩の調製と類似の水素化法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H)-ピリジノン-2-カルボキシー (N-2'-ヒドロキシエチル)-アミドを使用して、標題化合物 (収率、91%) を、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、白色結晶状固体として得た。融点178-181℃。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.55 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 3.1-3.7 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7.25 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 6.7-8.2 (br., OH), 9.1 (t, 1H, NH)

分析値。C<sub>10</sub> H<sub>15</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>4</sub> に対する計算値:C,45.68;H,5.71;N,10.66%。測定値:C,4

5.47;H,5.98;N,10.48%

実施例62：1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H) -ピリジノン-2-カルボキシー (N, N-ジメチル) -アミド塩酸塩

1, 6-ジメチル-3-ヒドロキシ-4 (1H) -ピリジノン-2-カルボキシー (N-メチル) -アミド塩酸塩の調製と類似の水素化法で、1, 6-ジメチル-3-ベンジルオキシ-4 (1H) -ピリジノン-2-カルボキシー (N, N-ジメチル) -アミドを使用して、標題化合物 (収率、94%) を、メタノール/ジエチルエーテルからの再結晶化後、白色結晶状固体として得た。融点219℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.5 (s, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.8 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{N}$ ), 3.65 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 7.25 (s, 1H, 5-H (ピリジノン)), 7.5-9.0 (br., OH)

分析値。C<sub>10</sub> H<sub>15</sub> ClN<sub>2</sub> O<sub>3</sub> に対する計算値:C, 48.64;H, 6.08;N, 11.35%。測定値:C, 48.58;H, 6.22;N, 11.08%

実施例63：製剤の処方

(A) 以下の組成の錠剤を調製した：

	<u>mg/錠</u>
式 (I) の化合物 (微粉化)	250
‘アビセル’ (Avicel) (微結晶セルロース)	38
ポリビニルピロリドン	3
アルギン酸	6
ステアリン酸マグネシウム	3

3-ヒドロキシピリジン-4-オンを‘アビセル’と混合しそしてポリビニルピロリドンを加え、粒状化に適した塊り (mass) を得るに充分な量の工業

用メチル化アルコール (74°OP) に溶解した。塊りを20メッシュ篩を通して粒状化し、そして得られた粒剤を、50℃を超えない温度で乾燥した。乾燥した粒剤を20メッシュ篩を通し、そして次いでアルギン酸及びステアリン酸マグネシウムを加え、粒剤と混合した。製品を斜めの端を持つ約3mm (3/8インチ) の平らな分割用パンチで各300mgの重量の錠剤に圧縮成型した。



(B) 以下の組成の錠剤を調製した：

	<u>mg / 錠</u>
式 (I) の化合物 (微粉化)	250
‘アビセル’ (微結晶セルロース)	134
ポリビニルピロリドン	4
アルギン酸	8
ステアリン酸マグネシウム	4

錠剤を (A) に記載したと実質的に同様の方法で調製し、そして斜めの端を持つ約 11 mm (7 / 16 インチ) の平らなパンチで各 400 mg の重量の錠剤に圧縮成型した。

(C) 以下の組成の錠剤を調製した：

	<u>mg / 錠</u>
式 (I) の化合物 (微粉化)	250
ラクトース (300 メッシュ)	19
トウモロコシ澱粉	15
ゼラチン	10
ステアリン酸マグネシウム	6

3-ヒドロキシピリジン-4-オンを、ラクトース及び全必要量の半量のトウモロコシ澱粉と混合し、そして混合物に 5%ゼラチン水溶液を加えた。製品を 16 メッシュ篩を通して粒状化し、そして得られた粒剤を一定重量になるまで 50 °C を超えない温度で乾燥した。乾燥した粒剤を 20 メッシュ篩を通し、そしてステアリン酸マグネシウム及びトウモロコシ澱粉の残部と混合した。製品を斜め

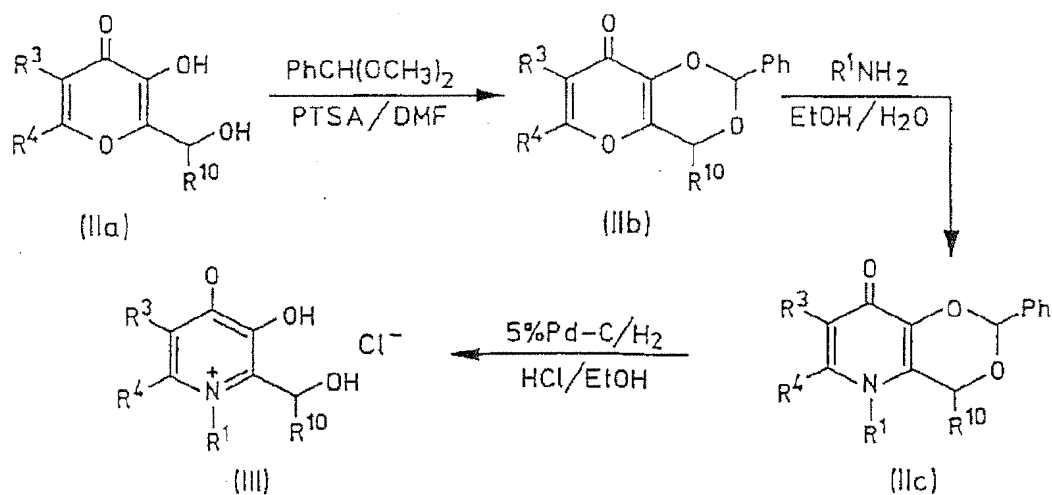
の端を持つ約 3 mm (3 / 8 インチ) の平らな分割用パンチで各 300 mg の重量の錠剤に圧縮成型した。

実施例 64：ラットに於ける鉄 I I I の移動効率試験：経口投与

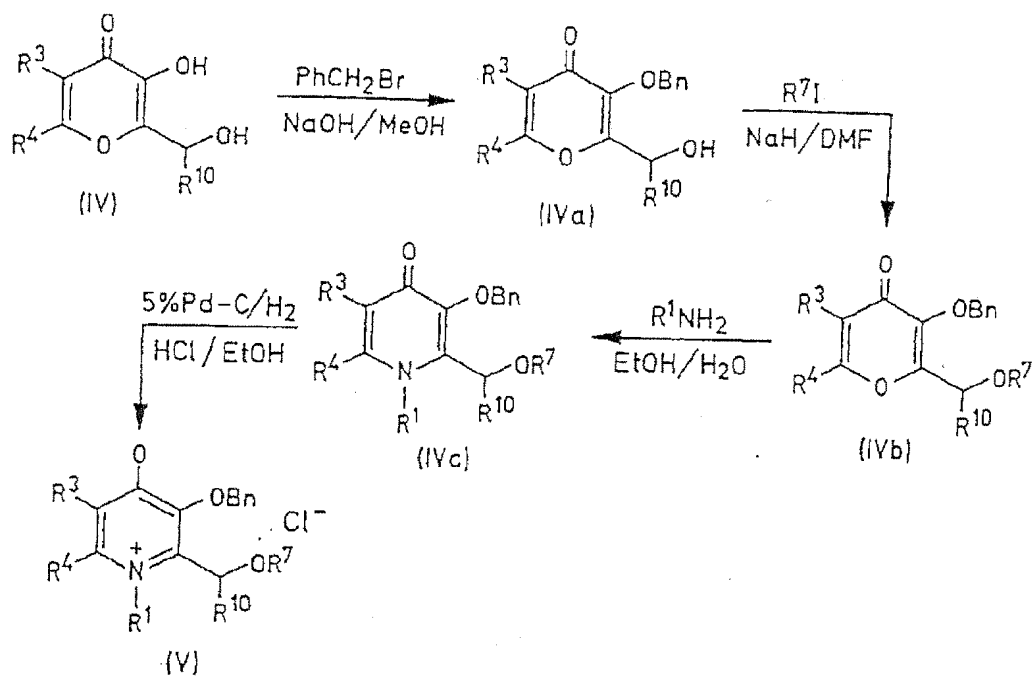
人為的に絶食させたラットの肝細胞 (190-230 g) を、<sup>59</sup>Fe フェリチンを尾の静脈から静脈注射して標識した。一時間後各々のラットに一用量のキレート化剤 (150-450 μmol / Kg：下記の表 2 を参照) を投

与した。対照のラットには同等の容積の水を与えた。ラットを個別の代謝用籠に入れ、そして彼等の尿及び糞を収集した。彼等に、試験期間を通して水の制限は無かったが、投与の一時間後、食餌に近づくことを許された。<sup>59</sup> Fe フェリチン投与の24時間後、調査を終了しラットを解剖し、そしてその肝臓及び糞を含む全ての内容物を含む、胃腸管をガンマ線係数の為に取り出した。鉄の移動効率を表1から3に示した。

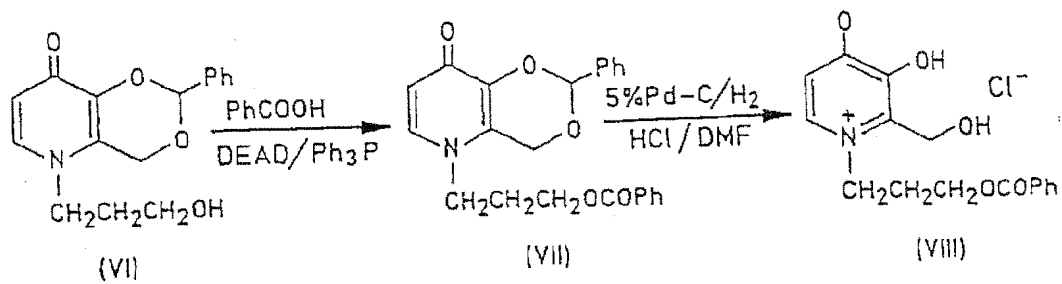
スキーム 1



スキーム 2



スキーム 3



スキーム 4

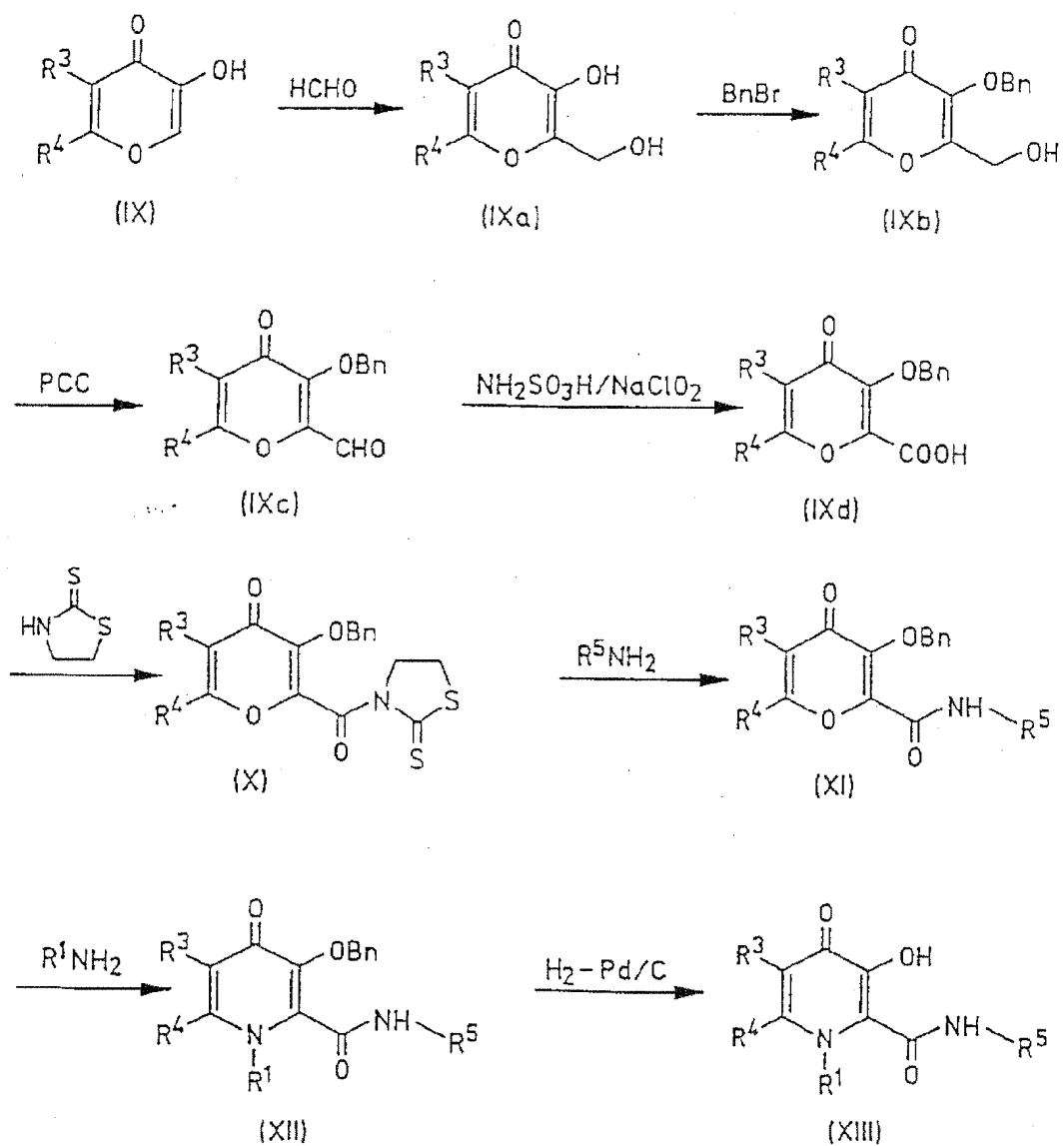
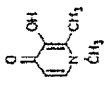
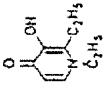
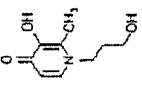
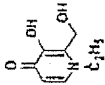
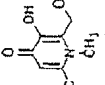

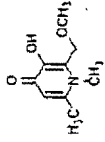
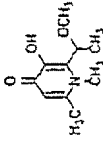
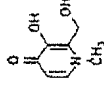
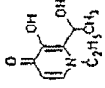
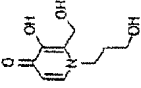
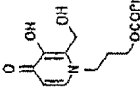


表1 \*＝先行技術の比較例

化合物	構造	D <sub>pH 7.4</sub>	pK <sub>a</sub>	Logβ <sub>3</sub>	pM <sub>pH 7.45</sub>	鉄移動 (%)
CP20*		0.17	3.56, 9.64 (s) 3.68, 9.77 (p)	36.3	19.4	10.7 ± 3.0% (n=10)
CP94*		1.79	3.81, 9.93 (p)	36.7	19.7	58.3 ± 9.4% (n=10)
CP41*		0.13	-	-	-	29.9 ± 4.3% (n=5)
CP359		0.14	2.88, 9.05 (s) 2.80, 9.27 (p)	35.25	20.96	33.3 ± 6.7% (n=5)
CP360		0.098	3.37, 9.42 (s) 3.32, 9.44 (p)	35.51	20.43	4.5 ± 1.1% (n=5)
CP361		0.25	3.55, 8.97 (s) 3.54, 8.99 (p)	35.52	21.47	48.4 ± 7.2% (n=10)

化合物	構造	D <sub>pH7.4</sub>	pKa	Logβ <sub>3</sub>	pM pH 7.45	鉄移動 (%)
CP362		0.42	-	-	-	51.5 ± 3.7% (n=5)
CP363		1.09	3.22, 9.43 (s) 3.20, 9.44 (p)	-	-	73.5 ± 8.1% (n=10)
CP364		0.048	2.93, 9.12 (s) 3.13, 9.22 (p)	35.3	20.75	8.44 ± 3.6% (n=5)
CP365		0.27	3.11, 8.74 (s) 3.03, 8.77 (p)	34.8	21.3	54.5 ± 9.9% (n=5)
CP366		0.056	2.87, 9.14 (s) 3.02, 9.29 (p)	35.25	20.69	11.7 ± 4.1% (n=5)
CP367		5.61	2.70, 8.95 (s) 2.60, 9.07 (p)	-	-	56.0 ± 6.0% (n=10)

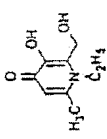
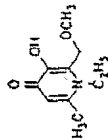
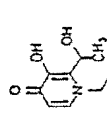
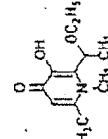
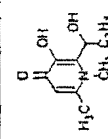
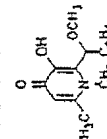
化合物	構造	D <sub>pH 7.4</sub>	pKa	Logβ <sub>3</sub>	pM pH 7.45	鉄移動 (%)
CP369		0.223	3.28, 9.38 (s) 3.29, 9.45 (p)	35.6	20.35	12.9 ± 2.3% (n=5)
CP370		1.08	-	-	-	41.6 ± 7.5% (n=5)
CP372		0.075	2.96, 8.69 (s) 2.98, 8.72 (p)	34.67	21.48	14.3 ± 4.5% (n=5)
CP373		3.32	-	-	-	39.5 ± 4.8% (n=5)
CP374		0.73	2.78, 8.98 (s) 2.76, 9.00 (p)	35.03	20.95	60.4 ± 15.6% (n=5)
CP375		3.85	-	-	-	72.0 ± 8.2% (n=5)

表2：異なる用量の効力研究

\*＝先行技術化合物の比較例

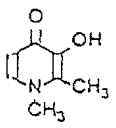
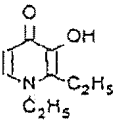
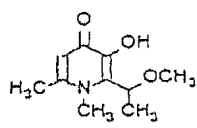
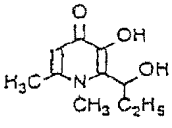
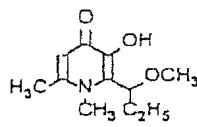
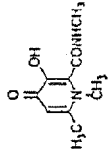
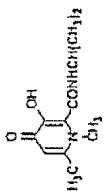
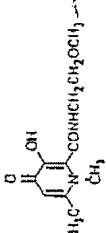
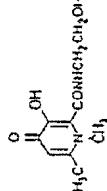
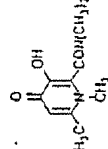
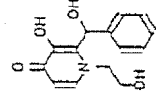
キレート剤	構造	用量 ( $\mu\text{mol/kg}$ )	鉄移動 (%)	効力 (%)
Control	-	-	$3.87 \pm 1.0$	-
CP20*		450	$13.4 \pm 5.2$	9.5
		300	$9.2 \pm 2.2$	5.4
		150	$6.3 \pm 2.1$	2.4
CP94*		450	$59.7 \pm 10.9$	55.8
		300	$35.7 \pm 4.4$	31.8
		150	$16.5 \pm 6.2$	12.6
CP363		450	$73.5 \pm 8.1$	69.6
		300	$66.9 \pm 8.7$ (n=5)	63.0
		150	$40.7 \pm 2.4$ (n=5)	36.8
CP374		450	$60.4 \pm 15.6$	56.5
		150	$34.0 \pm 4.3$ (n=5)	30.1
CP375		450	$72.0 \pm 8.2$	68.1
		150	$40.2 \pm 8.5$ (n=5)	36.3



表 3

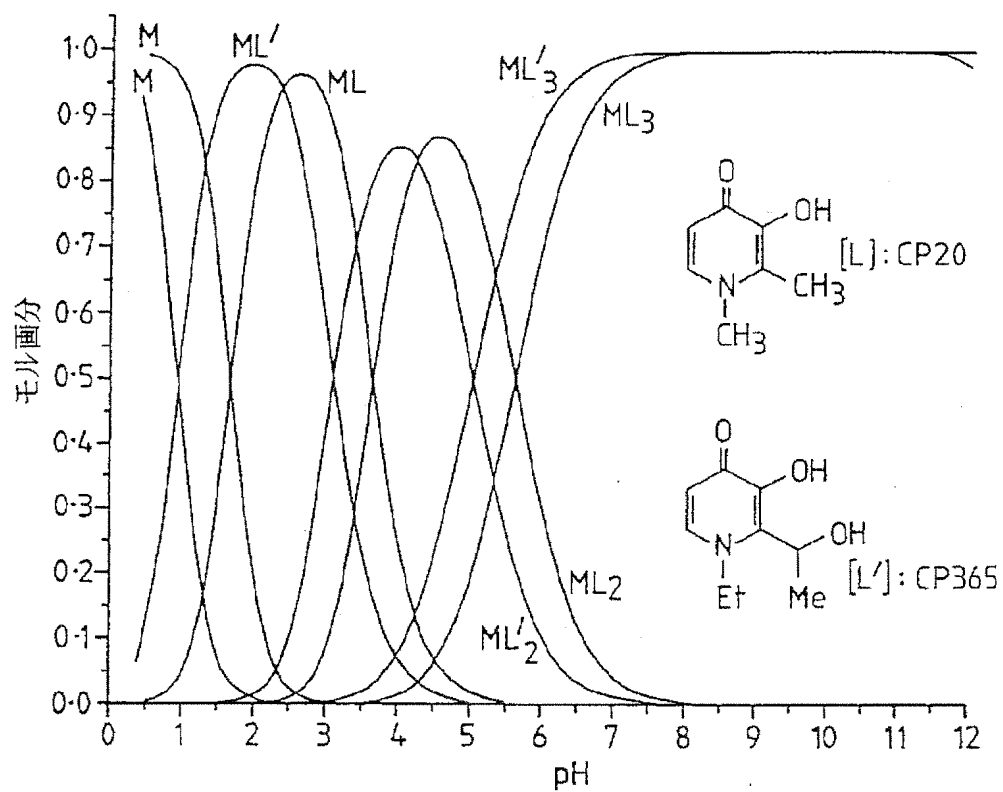
化合物	構造	D <sub>pH7.4</sub>	pK <sub>a</sub>	Logβ <sub>3</sub>	pM <sub>pH7.45</sub>	鉄移動 (%)
CP502		0.04	2.64, 8.36 (s) 2.83, 8.38 (p)	35.78	23.42	62.4 ± 5.0% (n=5)
CP504		0.30	2.64, 8.56 (s) 2.81, 8.74 (p)	35.34	22.46	45.8 ± 6.1% (n=5)
CP506		0.04	2.50, 8.35 (s) 2.62, 8.34 (p)	34.88	22.57	40.9 ± 7.1% (n=5)
CP507		0.02	2.57, 8.19 (s) 2.65, 8.28 (p)	34.63	22.73	29.2 ± 6.3% (n=5)
CP508		0.16	2.61, 8.10 (s) 2.61, 8.10 (p)	35.13	23.46	35.0 ± 9.8% (n=5)
ノバルデイスの 二齒状 リガンド (3)*		2.81	2.60, 8.39 (s) 2.59, 8.38 (p)	35.57	23.15	50.8 ± 10.3% (n=5)

【図1】

[M] : 鉄 (III)

[M:L];  $10^{-6} : 10^{-5}$

[M:L'];  $10^{-6} : 10^{-5}$



【図2】

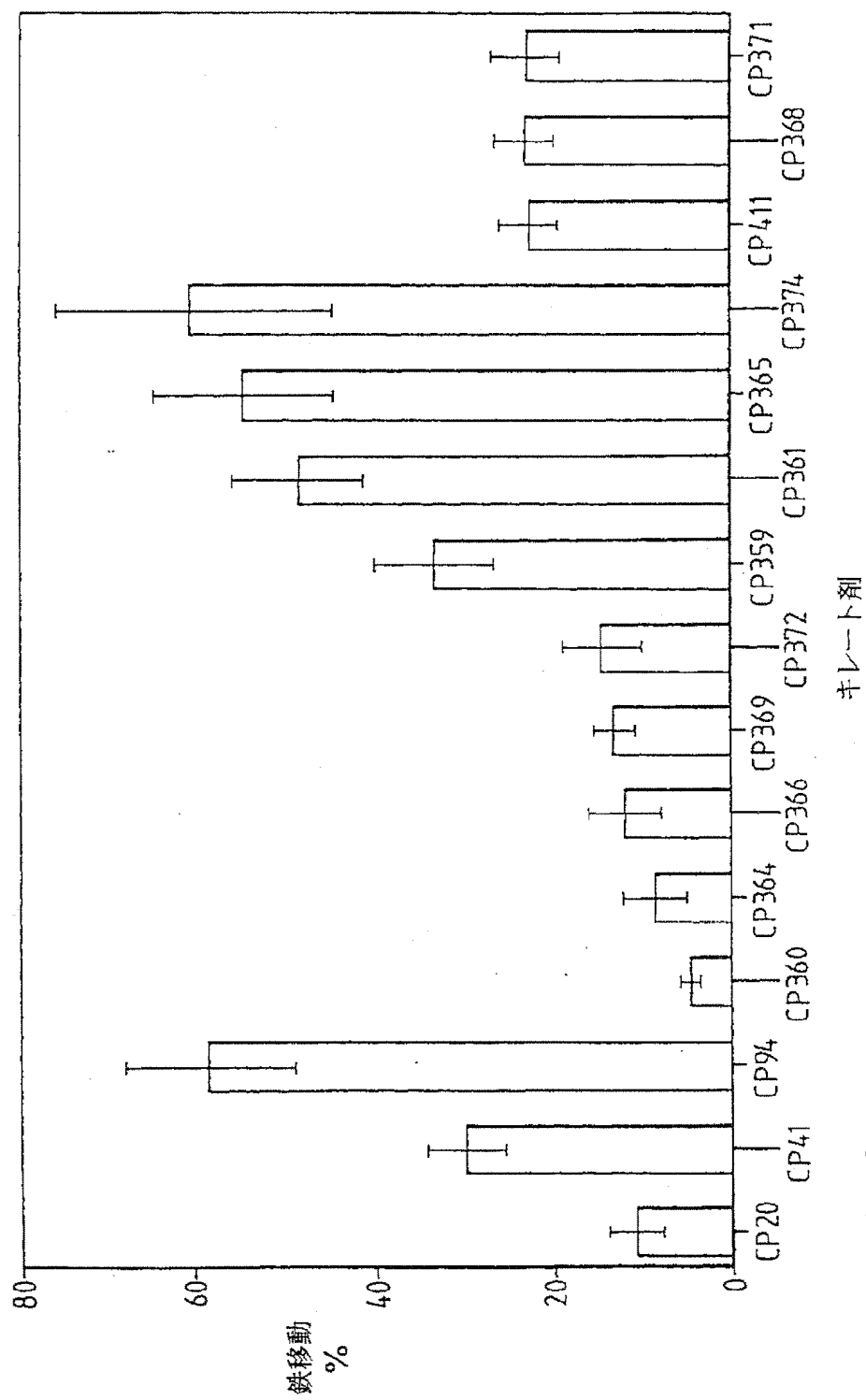


Fig. 2

【図3】

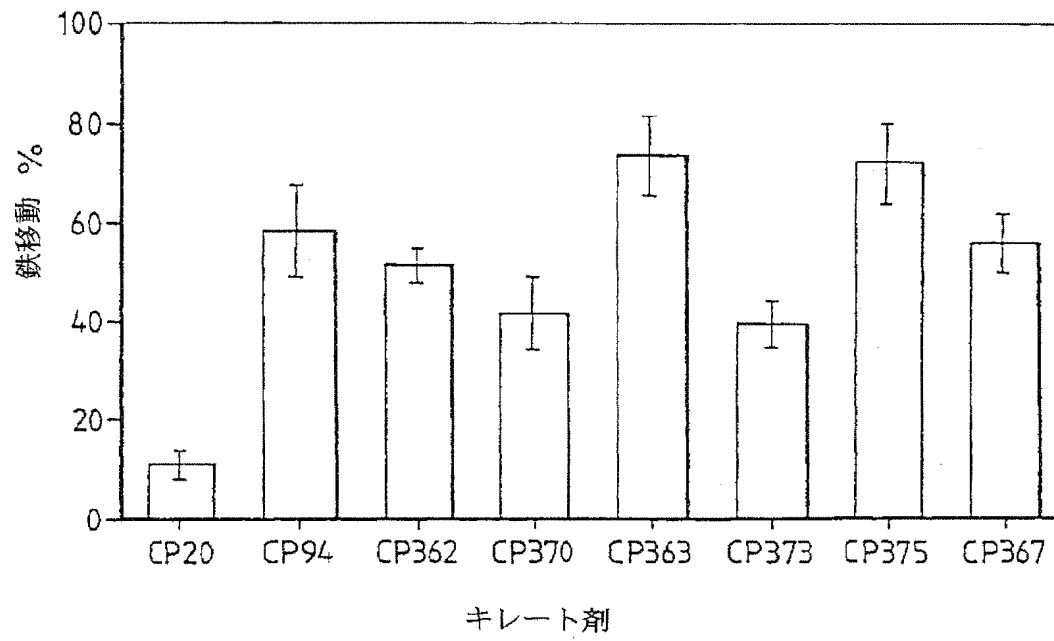


Fig. 3

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成11年7月10日(1999. 7. 10)

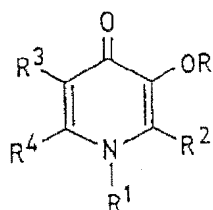
【補正内容】

請求の範囲を補正し、以下と差し替える。

『

請求の範囲

1. 以下の式 I



(I)

[ここに於いて、Rは、水素若しくはin vivoでの代謝で除去され遊離のヒドロキシ化合物を与える基であり、

R<sup>1</sup>は、脂肪族炭化水素基若しくはヒドロキシ基で置換された脂肪族炭化水素基、又はカルボキシル酸エステル、スルホン酸エステル若しくはC<sub>1-6</sub> アルコキシ、C<sub>6</sub>-アリールオキシ或いはそれらのC<sub>7-10</sub> アルアルコキシエーテルであり、

R<sup>3</sup>は、水素若しくはC<sub>1-6</sub> アルキルから選択され；

R<sup>2</sup>は、以下の基から選択される事により特徴づけられ、

(i) —CONH—R<sup>5</sup> (ii) —CR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>OR<sup>7</sup>

(iii) —CONHCOR<sup>5</sup> 及び (iv) —CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

R<sup>4</sup>は、水素、C<sub>1-6</sub> アルキル及びR<sup>2</sup>について記載された基から選択され；

R<sup>5</sup>は、水素及び所望によりヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、若しくはアルアルコキシで置換されたC<sub>1-13</sub> アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択され、

R<sup>6</sup>は、水素、C<sub>1-13</sub> アルキルから独立に選択され、

そしてR<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-13</sub> アルキル、アリール及びC<sub>7-13</sub> アルアルキルから選択される]

の化合物が、1-エチル-2-(1'-ヒドロキシエチル)-3-ヒドロキシピリジン-4-オン及び1-メチル-2-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシピリジン-4-オンの一つではないことを条件とする、

新規な3-ヒドロキシピリジン-4-オン化合物、又はそのような化合物のいずれもの医薬的に受容可能な塩。

2. Rが、図示した酸素とカルボキシル若しくはスルホン酸エステル基を完成するか又はC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはC<sub>7-10</sub> アルアルキルであることを特徴とする、請求項1記載の化合物。

3. Rが、R<sup>8</sup>がC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはC<sub>7-10</sub> アルアルキルである-O-R<sup>8</sup>又は-O-C(O)-R<sup>8</sup>基であることを特徴とする、請求項2記載の化合物。

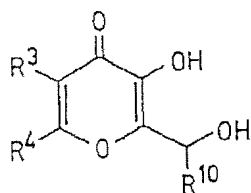
4. R<sup>5</sup>及びR<sup>7</sup>が、C<sub>1-6</sub> アルキル、アリール及びC<sub>7-10</sub> アルアルキルから独立に選択されることを特徴とする、請求項1から3のいずれか1項に記載の化合物。

5. R<sup>6</sup>が水素及びC<sub>1-6</sub> アルキルから独立に選択されることを特徴とする、請求項1から4のいずれか1項に記載の化合物。

6. R<sup>1</sup>が、ヒドロキシ基、又はエステル化されたヒドロキシ基（そのエステルアシル基は、R<sup>9</sup>がC<sub>1-6</sub> アルキル若しくはフェニルである式-CO-R<sup>9</sup>である）で、置換された脂肪族炭素基であることを特徴とする、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物。

7. R<sup>2</sup>が、(a) R<sup>6</sup>が水素及びC<sub>1-13</sub> アルキルからその都度独立に選択され、そしてR<sup>7</sup>がC<sub>1-6</sub> アルキルである-CR<sup>6</sup><sub>2</sub>OR<sup>7</sup>基、又は(b) -CONH-R<sup>5</sup>基であることを特徴とする、請求項1から6のいずれか1項に記載の化合物。

8. 以下の式(I I)

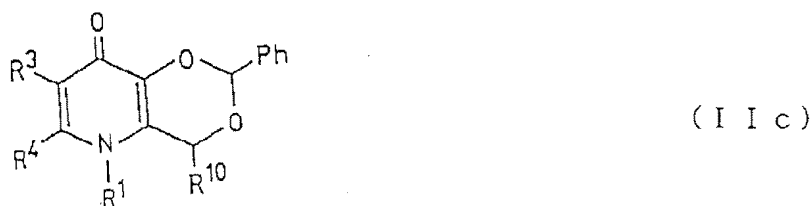


(I I)

の2-(1'-ヒドロキシアルキル)-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オンとベンツアルデヒドジメチルアセタールの反応により以下の式(IIb)



の対応する8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H[3, 2-d]-m-ジオキシンを提供し、該化合物を化合物R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>と反応させ、以下の式(IIc)



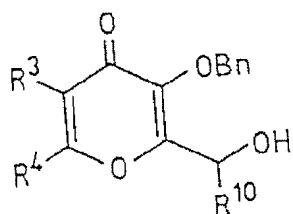
[これらに於いて、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は請求項1で規定した通りであり、そしてR<sup>10</sup>は請求項1でR<sup>6</sup>について規定したのと同様である]

の対応するピリジノジオキシンを与え、該化合物を水素で還元し、対応する2-ヒドロキシアルキル-ピラン-4(1H)-オンを得ること、を含むことを特徴とする、式(I)の化合物の調製方法。

9. 以下の式(IV)

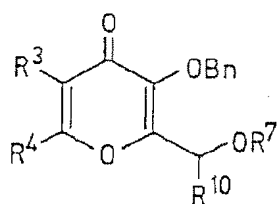


の2-(1-ヒドロキシアルキル)-3-ヒドロキシーピラン-4(1H)-オンの3-ヒドロキシ基の保護を、以下の式(IVa)



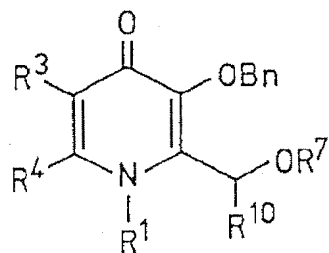
(IV a)

の化合物を得て、2-(1-ヒドロキシ)基をアルキル化し、以下の式(IV b)



(IV b)

の化合物を得て、そして産物(IV b)を化合物 $R^1NH_2$ と反応させ、以下の式(IV c)



(IV c)

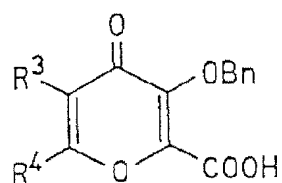
[これらに於いて、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^7$ は請求項1で規定した通りであり、そして $R^{10}$ は請求項1で $R^6$ について規定したのと同様である]

の対応する2-ヒドロキシアルキル-ピリジン-4(1H)-オンを得ること、を含むことを特徴とする、式(I)の化合物の調製方法。

10. 式(IV c)の化合物を、還元して対応する非保護の化合物を提供することを特徴とする、請求項9記載の方法。

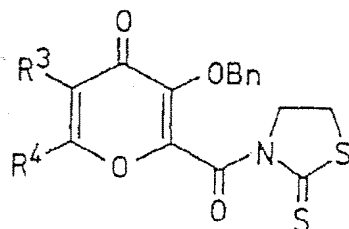
11. 以下の式(IX d)





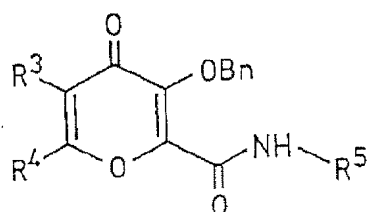
(IXd)

の2-カルボキシ化合物をメルカプトチアゾリンと反応させ、以下の式(X)



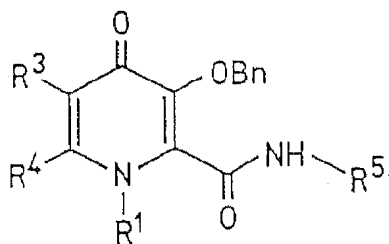
(X)

の対応する2-カルボニルチアゾリジン-2-チオンを提供し、該化合物を化合物 $R^5NH_2$ と反応させ、以下の式(XI)



(XI)

の対応する2-アミド化合物を得て、そして該化合物を化合物 $R^1NH_2$ と反応させ、以下の式(XII)



(XII)

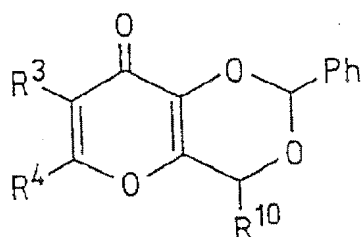
[これらに於いて、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は請求項1で規定したのと同様である]

の対応する2-アミドピリジン-4(1H)化合物を得ることを特徴とする、式(I)の化合物の調製方法。

12. 式(XII)の化合物を還元し、対応する2-ヒドロキシアルキルピ

リジン-4 (1H) -オンを提供することを特徴とする、請求項11記載の方法。

13. 以下の式 (I I b)

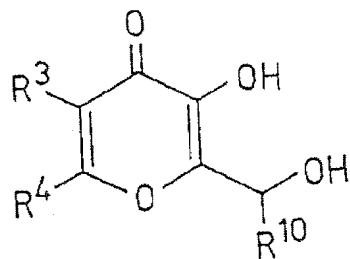


(I I b)

[ここに於いて、 $R^3$  及び  $R^4$  は請求項1で規定した通りであり、そして  $R^{10}$  は請求項1で  $R^6$  について規定したのと同様である]

の8-オキソ-4, 8-ジヒドロ-2-フェニル-4H [3, 2-d] -m-ジオキシン。

14. 以下の式 (I V)

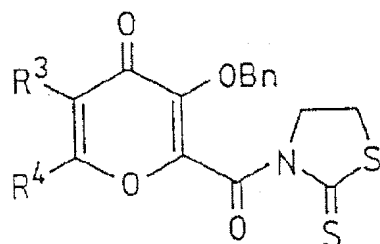


(I V)

[ここに於いて、 $R^3$  及び  $R^4$  は請求項1で規定した通りであり、そして  $R^{10}$  は請求項1で  $R^6$  について規定したのと同様である]

の、 $R^4$  が  $CH_3$  の場合  $R^{10}$  が H 若しくは  $CH_3$  でなく、そして  $R^4$  が H 若しくは  $CH_3$  の場合  $R^{10}$  が H ではないことを条件とする、2-(1-アルコキシオキシアルキル)-3-ヒドロキシーピラン-4 (1H) -オン化合物。

15. 以下の式 (X)



(X)

[ここに於いて、 $R^3$  及び  $R^4$  は請求項1で規定したのと同様である]

の2-カルボニルーチアゾリジン-2-チオン。

16. 請求項1ないし7のいずれか1項に記載の、治療に使用する為の化合物若しくは医薬的に受容可能なそれらのいずれもの塩。

17. 請求項1ないし7のいずれか1項に記載の化合物、若しくは医薬的に受容可能なそれらのいずれもの塩の、鉄に関連する疾患の処置の為の製剤の製造に於ける使用。

18. 請求項16ないし17のいずれか1項に記載の化合物を、医薬的に受容可能な担体と共に含む医薬組成物。

19. 該組成物が経口投与の為に適した形態であることを特徴とする、請求項18記載の組成物。

20. 該組成物が錠剤、トローチ剤又はカプセル剤の形態であることを特徴とする、請求項19記載の組成物。

』

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: at Application No  
PCT/GB 98/01517

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D213/69 C07D493/04 C07D309/40 C07D417/06 C07D213/81 A61K31/44		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. SINGH ET AL.: "Urinary metabolic profiles in human and rat of 1,2-dimethyl- and 1,2-diethyl-substituted 3-hydroxypyridin-4-ones" DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, vol. 20, no. 2, 1992, pages 256-261, XP002078993 cited in the application see Scheme I: compound (d); Scheme II: compound (c) see the whole document --- -/--	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 September 1998		12/10/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bosma, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/GB 98/01517

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R.R. RODRIGUES ET AL.: "Chelating agent inhibition of Trypanosoma cruzi Epimastigotes in vitro" JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY, vol. 60, no. 4, 1995, pages 277-288, XP002078994 see compound 3 on page 278 ---	1
A	EP 0 768 302 A (CIBA GEIGY AG) 16 April 1997 cited in the application see the whole document ---	1-20
X	BE 651 427 A (PFIZER & CO.) 5 February 1965 see claim 12; examples ---	14
X	GB 2 242 191 A (HIDER ROBERT CHARLES; HUEHNS ERNST REINHARD; PORTER JOHN BRDOKE) 25 September 1991 see claims 25-27; example 2 ---	14
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 96, no. 10, 8 March 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 70546p, NIPPON STEEL CORP.: "Anticorrosive agents for iron and steel" XP002078996 see abstract & JP 56 112482 A (NIPPON STEEL CORPORATION) ---	14
X	FR 1 516 463 A (PFIZER) 19 June 1968 see the whole document ---	14
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 17, 26 April 1971 Columbus, Ohio, US; abstract no. 87703f, I. ICHIMOTO ET AL.: "Kojic acid derivatives" page 414; XP002078997 see CAS RN 1940-10-7 see abstract & BULLETIN OF THE UNIVERSITY OF OSAKA PREFECTURE, SERIES B; ISSN 0474-7844, no. 22, 1970, pages 209-267, SAKAI, JP --- -/--	14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internr	of Application No
PCT/GB 98/01517	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	R. KIMURA ET AL.: "Central depressant effects of maltol analogs in mice" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN., vol. 28, no. 9, 1980, pages 2570-2579, XP002078995 TOKYO JP see Table I: compounds Va-Vd -----	14

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/GB 98/01517

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0768302 A	16-04-1997	AU 6584596 A	10-04-1997
		CA 2186716 A	30-03-1997
		CN 1151399 A	11-06-1997
		CZ 9602848 A	16-04-1997
		HU 9602681 A	29-09-1997
		JP 9124603 A	13-05-1997
		NO 964095 A	01-04-1997
		US 5688815 A	18-11-1997
BE 651427 A	05-02-1965	CH 485703 A	15-02-1970
		CH 510010 A	15-07-1971
		DE 1518098 A	10-04-1969
		DE 1793634 A	03-02-1972
		FR 1500765 A	25-01-1968
		GB 1057446 A	
		US 3365469 A	23-01-1968
		US 3376317 A	02-04-1968
GB 2242191 A	25-09-1991	US 3446629 A	27-05-1969
		CA 2058288 A	24-09-1991
		EP 0473764 A	11-03-1992
		WO 9114664 A	03-10-1991
		JP 4506672 T	19-11-1992
FR 1516463 A	19-06-1968	GB 1173383 A	10-12-1969
		JP 49001863 B	17-01-1974
		US 3468915 A	23-09-1969

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/81		C 0 7 D 213/81	
309/40		309/40	
417/06		417/06	
493/04	1 0 6	493/04	1 0 6 A
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, L S, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, A Z, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, E E, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, M D, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, P L, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, S L, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, U Z, VN, YU, ZW		
(72)発明者	ティルブルック, ゲイリー・スチュアート イギリス国バッキンガムシャー エスエル 9・9ジェイビー, ジェッラズ・クロ ス, チャルフォント・セント・ピーター, レイターズ・グリーン・レイン 19		
(72)発明者	リウ, ズドン イギリス国ロンドン エスイー6・4ジェ イジェイ, キャットフォード, ホーステッ ド・ロード 74		